

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dimethylfumarat (Tecfidera®)

Biogen Idec GmbH

Modul 4 A

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit
schubförmig remittierender Multipler Sklerose*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.04.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers	12
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	21
4.2 Methodik	43
4.2.1 Fragestellung	43
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	43
4.2.3 Informationsbeschaffung	50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	51
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	51
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	52
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	54
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	56
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	56
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	57
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	66
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	67
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	69
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	72
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	79
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	79
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	82
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	84
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	86
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	98
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	99
4.3.1.3.1 Anteil Patienten mit Schüben – RCT	101
4.3.1.3.2 Jährliche Schubrate – RCT.....	107
4.3.1.3.3 Steroidbehandelte Schübe – RCT	111
4.3.1.3.4 Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) – RCT	114

4.3.1.3.5	Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung) – RCT (Sensitivitätsanalyse).....	119
4.3.1.3.6	Behinderungsprogression mittels MSFC – RCT.....	123
4.3.1.3.7	MS-bezogene Hospitalisierungen – RCT.....	132
4.3.1.3.8	Lebensqualität mittels SF-36 – RCT.....	136
4.3.1.3.9	Lebensqualität mittels EQ-5D – RCT.....	146
4.3.1.3.10	Lebensqualität mittels VAS – RCT.....	153
4.3.1.3.11	Gesamtrate Todesfälle – RCT.....	156
4.3.1.3.12	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) – RCT.....	159
4.3.1.3.13	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCT.....	163
4.3.1.3.14	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT.....	167
4.3.1.3.15	Infektionen – RCT.....	171
4.3.1.3.16	Reaktionen an der Injektionsstelle – RCT.....	174
4.3.1.3.17	Grippeähnliche Symptome – RCT.....	177
4.3.1.3.18	Flush – RCT.....	180
4.3.1.3.19	Gastrointestinale Ereignisse – RCT.....	185
4.3.1.3.20	Subgruppenanalysen – RCT.....	189
4.3.1.3.20.1	A priori geplante Subgruppenanalysen.....	190
4.3.1.3.21	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	260
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	275
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	275
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	275
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche.....	275
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für indirekte Vergleiche.....	278
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche.....	280
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten – Studien für indirekte Vergleiche.....	282
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	283
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	284
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	297
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	299
4.3.2.1.3.1	Anteil Patienten mit Schüben – indirekte Vergleiche aus RCT....	303
4.3.2.1.3.2	Jährliche Schubrate – indirekte Vergleiche aus RCT.....	313
4.3.2.1.3.3	Steroidbehandelte Schübe – indirekte Vergleiche aus RCT.....	323
4.3.2.1.3.4	Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) – indirekte Vergleiche aus RCT.....	328
4.3.2.1.3.5	Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung) – indirekte Vergleiche aus RCT.....	334
4.3.2.1.3.6	Gesamtrate Todesfälle – indirekte Vergleiche aus RCT.....	339
4.3.2.1.3.7	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – indirekte Vergleiche aus RCT.....	343
4.3.2.1.3.8	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT.....	347

4.3.2.1.3.9	Grippeähnliche Symptome – indirekte Vergleiche aus RCT	353
4.3.2.1.3.10	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	359
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	359
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	359
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	360
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	361
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	361
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	362
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	362
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	362
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	363
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	363
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	363
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	364
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	364
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	369
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	369
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	370
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	376
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	376
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	376
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	378
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	378
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	380
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	381
4.7	Referenzliste.....	384
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		392
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		407
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		414
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		437
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		590
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		714

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-10: Operationalisierung von „Anteil Patienten mit Schüben“	102
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten mit Schüben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-12: Ergebnisse für „Anteil Patienten mit Schüben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-13: Operationalisierung von „Jährliche Schubrate“	107
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Jährliche Schubrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-15: Ergebnisse für „Jährliche Schubrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Steroidbehandelte Schübe“	111
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Steroidbehandelte Schübe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-18: Ergebnisse für „Steroidbehandelte Schübe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“	114
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“	119
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Behinderungsprogression mittels MSFC“	123
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderungsprogression mittels MSFC“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Behinderungsprogression mittels MSFC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „MS-bezogenen Hospitalisierungen“	132
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „MS-bezogene Hospitalisierungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „MS-bezogene Hospitalisierungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Lebensqualität mittels SF-36“	136
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität mittels SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Lebensqualität mittels SF-36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Lebensqualität mittels EQ-5D“	146
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität mittels EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Lebensqualität mittels EQ-5D“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Lebensqualität mittels EQ-5D (Antworten für jeweilige Dimension)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 1)	149
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Lebensqualität mittels EQ-5D (Antworten für jeweilige Dimension)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 2)	150
Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Lebensqualität mittels VAS“	153
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität mittels VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Lebensqualität mittels VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Gesamtrate Todesfälle“	156
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtrate Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Gesamtrate Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)“	159
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“	163
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“	167
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Infektionen“	171
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Infektionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Reaktionen an der Injektionsstelle“	174
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Reaktionen an der Injektionsstelle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Grippeähnliche Symptome“	177
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Grippeähnliche Symptome“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Grippeähnliche Symptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Flush“	180
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Flush“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Flush“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Gastrointestinale Ereignisse“	185

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gastrointestinale Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Gastrointestinale Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ aus RCT 109MS301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ aus RCT 109MS302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ aus RCT 109MS301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ aus RCT 109MS302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ aus RCT 109MS301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ aus RCT 109MS302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Tabelle 4-75: Zusammenfassung der Ergebnisse von Meta-Analysen für a priori geplante Subgruppenanalysen der Studien 109MS301 und 109MS302 - DMF BID vs. Placebo.....	255
Tabelle 4-76: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche	277
Tabelle 4-77: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche.....	278
Tabelle 4-78: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche	281
Tabelle 4-79: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche	283
Tabelle 4-80: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche	285
Tabelle 4-81: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche.....	289
Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für indirekte Vergleiche	291
Tabelle 4-83: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für indirekte Vergleiche... 298	
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	300
Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	303
Tabelle 4-86: Operationalisierung von „Anteil Patienten mit Schüben“	305
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten mit Schüben“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	306

Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Anteil Patienten mit Schüben“ aus RCT für indirekte Vergleiche	308
Tabelle 4-89: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“	311
Tabelle 4-90: Vergleich der Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“	312
Tabelle 4-91: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	313
Tabelle 4-92: Operationalisierung von „Jährliche Schubrate“	314
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Jährliche Schubrate“ in RCT für indirekte Vergleiche	316
Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Jährliche Schubrate“ aus RCT für indirekte Vergleiche.....	318
Tabelle 4-95: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“	321
Tabelle 4-96: Vergleich der Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“	322
Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	323
Tabelle 4-98: Operationalisierung von „Steroidbehandelte Schübe“	324
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Steroidbehandelte Schübe“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	324
Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Steroidbehandelte Schübe“ aus RCT für indirekte Vergleiche	325
Tabelle 4-101: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Steroidbehandelte Schübe“	327
Tabelle 4-102: Vergleich der Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Steroidbehandelte Schübe“	327
Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	328
Tabelle 4-104: Operationalisierung von „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“	329
Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	329
Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ aus RCT für indirekte Vergleiche	330
Tabelle 4-107: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“	332
Tabelle 4-108: Vergleich der Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“	332

Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	334
Tabelle 4-110: Operationalisierung von „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“.....	335
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	335
Tabelle 4-112: Ergebnisse für „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ aus RCT für indirekte Vergleiche.....	336
Tabelle 4-113: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“.....	337
Tabelle 4-114: Vergleich der Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“.....	337
Tabelle 4-115: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	339
Tabelle 4-116: Operationalisierung von „Gesamtrate Todesfälle“.....	339
Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtrate Todesfälle“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	340
Tabelle 4-118: Ergebnisse für „Gesamtrate Todesfälle“ aus RCT für indirekte Vergleiche.....	341
Tabelle 4-119: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Gesamtrate Todesfälle“.....	342
Tabelle 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	343
Tabelle 4-121: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“.....	343
Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	344
Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus RCT für indirekte Vergleiche.....	345
Tabelle 4-124: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“.....	346
Tabelle 4-125: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	347
Tabelle 4-126: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“.....	348
Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	349
Tabelle 4-128: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT für indirekte Vergleiche.....	350
Tabelle 4-129: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“.....	352

Tabelle 4-130: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	353
Tabelle 4-131: Operationalisierung von „Grippeähnliche Symptome“	354
Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Grippeähnliche Symptome“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	355
Tabelle 4-133: Ergebnisse für „Grippeähnliche Symptome“ aus RCT für indirekte Vergleiche	356
Tabelle 4-134: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Grippeähnliche Symptome“	358
Tabelle 4-135: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	360
Tabelle 4-136: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	361
Tabelle 4-137: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	361
Tabelle 4-138: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	363
Tabelle 4-139: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	376
Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 109MS301	591
Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 109MS302	615
Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BECOME	641
Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BEYOND	648
Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bornstein.....	656
Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Calabrese	661
Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Copolymer 1 MS	667
Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Etemadifar	673
Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EVIDENCE	677
Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IFNB MS	683
Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INCOMIN.....	689
Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MSCRG	695
Tabelle 4-152 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PRISMS	701
Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REGARD.....	707
Tabelle 4-154 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 109MS301	715
Tabelle 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 109MS302	745
Tabelle 4-156 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BECOME	776

Tabelle 4-157 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BEYOND	781
Tabelle 4-158 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bornstein	790
Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Calabrese	796
Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Copolymer 1 MS	800
Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Etemadifar	806
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EVIDENCE	810
Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IFNB MS	818
Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie INCOMIN	823
Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MSCRG	832
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PRISMS	839
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REGARD	849

Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers

	Seite
Tabelle 4-A: Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analysen	34
Tabelle 4-B: Zusammenfassung der Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche zwischen DMF BID und IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	39
Tabelle 4-C: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-D: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien für indirekte Vergleiche	49
Tabelle 4-E: EDSS-Werte und zugehörige Beschreibung	61
Tabelle 4-F: Vergleich der Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien mit deutschen Registerdaten	97
Tabelle 4-G: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen von DMF BID	162
Tabelle 4-H: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt "Anteil Patienten mit Schüben" bzgl. des Subgruppenmerkmals "Alter"	257
Tabelle 4-I: Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analysen.....	273
Tabelle 4-J: Vergleich der Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien mit deutschen Registerdaten	296
Tabelle 4-K: Zusammenfassung der Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche zwischen DMF BID und IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	368
Tabelle 4-L: Vergleich der Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien mit deutschen Registerdaten	371
Tabelle 4-M: Ergebnisse der betrachteten Endpunkte mit Angaben zum Zusatznutzen	375
Tabelle 4-N: Erhebungszeiträume der Endpunkte der Studie109MS301 (Teil 1).....	612
Tabelle 4-O: Erhebungszeiträume der Endpunkte der Studie109MS301 (Teil 2).....	613
Tabelle 4-P: Erhebungszeiträume der Endpunkte der Studie109MS301 (Teil 3).....	614
Tabelle 4-Q: Erhebungszeiträume der Endpunkte der Studie109MS302 (Teil 1).....	638
Tabelle 4-R: Erhebungszeiträume der Endpunkte der Studie109MS302 (Teil 2).....	639
Tabelle 4-S: Erhebungszeiträume der Endpunkte der Studie109MS302 (Teil 3).....	640

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Abbildung 2: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	106
Abbildung 3: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	110
Abbildung 4: Meta-Analyse für „Steroidbehandelte Schübe“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	113
Abbildung 5: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo.....	117
Abbildung 6: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo.....	123
Abbildung 7: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels MSFC - 25-Foot Walk Z-Score“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	129
Abbildung 8: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels MSFC - 9 HPT Z-Score“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	130
Abbildung 9: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels MSFC - PASAT 3 Z-Score“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	130
Abbildung 10: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels MSFC - MSFC Composite Score“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo.....	131
Abbildung 11: Meta-Analyse für „MS-bezogene Hospitalisierungen“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo.....	135
Abbildung 12: Meta-Analyse für „Lebensqualität mittels SF-36: Summenscore „körperliche Gesundheit“ (PCS)“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	145
Abbildung 13: Meta-Analyse für „Lebensqualität mittels SF-36: Summenscore „psychische Gesundheit“ (MCS)“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo.....	145
Abbildung 14: Meta-Analyse für „Lebensqualität mittels EQ-5D - EQ-5D-Index“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	151
Abbildung 15: Meta-Analyse für „Lebensqualität mittels EQ-5D - VAS“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo.....	152
Abbildung 16: Meta-Analyse für „Lebensqualität mittels VAS“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	155
Abbildung 17: Meta-Analyse für „Gesamtrate Todesfälle“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	158
Abbildung 18: Meta-Analyse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo.....	161
Abbildung 19: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	166

Abbildung 20: Meta-Analyse für „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	169
Abbildung 21: Meta-Analyse für „Infektionen“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	173
Abbildung 22: Meta-Analyse für „Grippeähnliche Symptome“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	179
Abbildung 23: Meta-Analyse für „Flush“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	183
Abbildung 24: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Ereignisse“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	187
Abbildung 25: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „EDSS zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo.....	200
Abbildung 26: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Anzahl der Schübe vor Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	201
Abbildung 27: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „McDonald Kriterien zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	202
Abbildung 28: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Medikamentöse Vorbehandlung der MS“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	203
Abbildung 29: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Größe der T2-hyperintensiven Läsionen zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	204
Abbildung 30: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Gd+ Läsionen zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	205
Abbildung 31: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	206
Abbildung 32: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	207
Abbildung 33: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „MRT Kohorte“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	208
Abbildung 34: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Regionen“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	209
Abbildung 35: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ zu Studienbeginn aus RCT; DMF BID vs. Placebo.....	210
Abbildung 36: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „EDSS zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo.....	221
Abbildung 37: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Anzahl der Schübe vor Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	222
Abbildung 38: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „McDonald Kriterien zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	223

Abbildung 39: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Medikamentöse Vorbehandlung der MS“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	224
Abbildung 40: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Größe der T2-hyperintensiven Läsionen zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	225
Abbildung 41: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Gd+ Läsionen zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo.....	226
Abbildung 42: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo.....	227
Abbildung 43: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	228
Abbildung 44: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „MRT Kohorte“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo.....	229
Abbildung 45: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Regionen“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	230
Abbildung 46: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ zu Studienbeginn aus RCT; DMF BID vs. Placebo	231
Abbildung 47: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „EDSS zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo.....	244
Abbildung 48: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Anzahl der Schübe vor Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	245
Abbildung 49: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „McDonald Kriterien zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	246
Abbildung 50: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Medikamentöse Vorbehandlung der MS“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	247
Abbildung 51: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Größe der T2-hyperintensiven Läsionen“ zu Studienbeginn aus RCT; DMF BID vs. Placebo	248
Abbildung 52: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Gd+ Läsionen zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	249
Abbildung 53: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	250
Abbildung 54: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	251
Abbildung 55: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „MRT Kohorte“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	252
Abbildung 56: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Regionen“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo	253

Abbildung 57: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ zu Studienbeginn aus RCT; DMF BID vs. Placebo.....	254
Abbildung 58: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche	279
Abbildung 59: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“	304
Abbildung 60: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“	314
Abbildung 61: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Steroidbehandelte Schübe“	323
Abbildung 62: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“	328
Abbildung 63: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“	334
Abbildung 64: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Gesamtrate Todesfälle“	339
Abbildung 65: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“	343
Abbildung 66: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“	348
Abbildung 67: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Grippeähnliche Symptome“	354
Abbildung 68: Patientenfluss in der Studie BECOME	647
Abbildung 69: Patientenfluss in der Studie BEYOND	655
Abbildung 70: Patientenfluss in der Studie Bornstein	660
Abbildung 71: Patientenfluss in der Studie Calabrese	666
Abbildung 72: Patientenfluss in der Studie Copolymer 1 MS	672
Abbildung 73: Patientenfluss in der Studie Etemadifar	676
Abbildung 74: Patientenfluss in der Studie EVIDENCE.....	682
Abbildung 75: Patientenfluss in der Studie IFNB MS	688
Abbildung 76: Patientenfluss in der Studie INCOMIN	694
Abbildung 77: Patientenfluss in der Studie MSCRG.....	700
Abbildung 78: Patientenfluss in der Studie PRISMS.....	706
Abbildung 79: Patientenfluss in der Studie REGARD	713

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
9HPT	Nine-Hole Peg Test
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Kovarianzanalyse
AST	Aspartat-Aminotransferase
BID	2 mal täglich
bzgl.	bezüglich
CONFIRM	COmparator and aN oral Fumarate In Relapsing-remitting MS
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DEFINE	Determination of the Efficacy and safety of oral Fumarate IN rElapsing MS
DMF	Dimethylfumarat
DSS	Disability Status Scale
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol Five Dimensions
GA	Glatirameracetat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
ggü.	gegenüber
HDL	Lipoprotein hoher Dichte
HR	Hazard Ratio
i.m.	intramuskulär
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IFN-β	Interferon-β
INEC	Independent Neurology Evaluation Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte
LOCF	Last observation carried forward
MCS	Mental component scale
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MTC	Mixed-Treatment-Comparison
MW	Mittelwert
PASAT 3	3 Second Paced Auditory Serial Addition Test
PCS	Physical component scale
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
REM	Modell mit zufälligen Effekten
RRMS	schubförmig remittierende Multiple Sklerose
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	Short-Form 36
SGB V	Sozialgesetzbuch - Fünftes Buch
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T25FW	Timed 25-Foot Walk
TID	3 mal täglich
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
usw.	und so weiter
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus

Abkürzung	Bedeutung
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ist für Dimethylfumarat (DMF; 240 mg, 2 mal täglich) (Tecfidera®) bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multiple Sklerose (RRMS) basierend auf Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) im Vergleich zu Interferon β -1a, subkutan (IFN β -1a, 44 μ g, s.c.) (Rebif® 44 μ g) ein Zusatznutzen unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nachweisbar?

Datenquellen

Die Nutzenbewertung für DMF wurde anhand RCT durchgeführt, die der Studienliste von Biogen Idec entnommen wurden sowie auf einer Recherche in den Studienregistern clinicaltrials.gov und ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform) basierten und den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Eine bibliographische Literaturrecherche war nicht gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Die Bewertung des Zusatznutzens wurde im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs (in Form eines Mixed-Treatment-Comparison (MTC)) anhand RCT durchgeführt, die bei einer systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden und den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für indirekte Vergleiche entsprachen. In den MTC sollten Studien zu den in Deutschland zugelassenen und verfügbaren Firstlinetherapien bei RRMS (IFN β -1a und -1b sowie Glatirameracetat (GA)) eingeschlossen werden.

Die systematische Literaturrecherche wurde in den bibliographischen Datenbanken EMBASE, MEDLINE und The Cochrane Library mittels vorab definierter Schlagwörter, Suchstrategien und Selektionskriterien durchgeführt. Es wurden die relevanten Studienregister clinicaltrials.gov und die ICTRP durchsucht, sowie zusätzlich EU Clinical Trials Register und PharmNet BUND.

Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung wurden RCT zu DMF, IFN β -1a, IFN β -1b oder GA an erwachsenen Patienten mit RRMS mit einer Mindstdauer von 12 Monaten eingeschlossen.

DMF, IFN β -1a, IFN β -1b und GA wurden nur im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus berücksichtigt.

- Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte musste in den Studien untersucht worden sein: Verbesserung des Gesundheitszustands
 - Schubbezogene Endpunkte
 - Anteil Patienten mit Schüben
 - Jährliche Schubrate
 - Schwere der Schübe
 - Zeit bis zum Auftreten eines Schubes
 - Steroidbehandelte Schübe
 - Behinderungsprogression
 - Behinderungsprogression mittels EDSS (Expanded Disability Status Scale)
 - Behinderungsprogression mittels MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite)
 - Schweregrad der Behinderungsprogression
 - Zeit bis zum Auftreten einer Behinderungsprogression
 - Zeit bis zum Therapieversagen
 - MS-bezogene Hospitalisierungen
- Verbesserung der Lebensqualität
 - Lebensqualität mittels SF-36
 - Lebensqualität mittels EQ-5D (EuroQol Five Dimensions)
 - Lebensqualität mittels VAS (Visuelle Analogskala)
- Verlängerung des Überlebens
 - Gesamtrate Todesfälle
- Verringerung von Nebenwirkungen
 - Zeit bis zum Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Gesamtrate schwerwiegende unerwünschter Ereignisse (SUE)
 - Therapieabbruch aufgrund UE
 - UE von besonderem Interesse
 - Infektionen
 - Reaktionen an der Injektionsstelle
 - Grippeähnliche Symptome
 - Flush

- Gastrointestinale Ereignisse

Es wurden keine Einschränkungen der Suchkriterien bzgl. Publikationszeitraum oder Sprache vorgenommen.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der in der Dossievorlage vorgegebenen Methodik beschrieben. Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene umfassen für RCT die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung des Patienten sowie des Behandlers, die ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte. Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene betreffen die Verblindung der Endpunkterheber/Endpunktbeurteiler, Umsetzung des Intention-to-treat-(ITT)-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte.

Im Rahmen der Informationssynthese erfolgte zunächst eine Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien gemäß dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement (Items 2b bis 14). Zusätzlich wurden für jede Studie die Charakteristika der Studienpopulation (Alter; Geschlecht; Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten; EDSS-Wert zu Studienbeginn; Dauer seit den ersten MS-Symptomen; Dauer seit der MS-Diagnose; Vorangegangene MS-Therapie; Region) beschrieben.

Die Studienergebnisse wurden, sofern dies inhaltlich und methodisch sinnvoll erscheint, mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Die Meta-Analysen wurden auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird durchgeführt.

Sollten die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung nicht vorliegen, wurden diese eigenständig berechnet oder näherungsweise bestimmt: Die fehlende Standardabweichung (SD) wurde aus dem Standardfehler (SE) und dem Stichprobenumfang (Zahl der Patienten in der Auswertung N) berechnet: $SD = SE \text{ multipliziert mit Wurzel } (N)$; der fehlende SE wurde aus dem 95%-Konfidenzintervall (KI) berechnet: $SE = (\text{oberer Grenzwert minus unterer Grenzwert}) \text{ dividiert durch das dem KI entsprechende Quantil der } z\text{-Verteilung}$.

Bei kontinuierlichen Variablen wurde Hedges' g als Effektmaß eingesetzt. Bei dichotomen Variablen wurden die Meta-Analysen über dem prospektiven Design entsprechende Effektmaße (relative Risiken, Rate Ratios, Hazard Ratios (HR)) durchgeführt.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden zusammenfassend mittels Forest Plots dargestellt. Daraufhin wurde die Heterogenität der Studienergebnisse anhand des statistischen Testes auf Vorliegen von Heterogenität eingeschätzt. Bei einem p-

Wert der Q-Statistik $<0,2$ wurde in der Regel auf die Darstellung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts verzichtet. Ggf. wurde bei deutlichen und gleichgerichteten Effekten von einzelnen Studien gleichwohl ein gemeinsamer Effektschätzer berechnet. Für den Fall, dass in keiner der betrachteten Studien in einer der Behandlungsgruppen Ereignisse auftraten, wurde auf eine Meta-Analyse verzichtet.

Es wurde untersucht, durch welche Faktoren (methodische und klinische) eine eventuelle Heterogenität verursacht werden könnte.

Die a priori geplanten Subgruppenanalysen für Faktoren wie z. B. Alter, Geschlecht, EDSS-Status zu Beginn der Studie, Anzahl der Schübe vor Studienbeginn für drei patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte wurden dargestellt. Es wurde geprüft, ob die Subgruppenmerkmale Effektmodifikatoren sind. (Abschnitt .4.3.1.3.20.1)

Die Zulassungsstudien zu DMF sind nicht für einen direkten Head-to-Head – Vergleich konzipiert worden. In der DEFINE-Studie wurden zwei verschiedene Dosierungen von DMF versus Placebo untersucht. In der CONFIRM-Studie gab es zusätzlich zu DMF und Placebo einen weiteren Studienarm, GA. Dieser wurde als Referenzarm mitgeführt und die Patienten sowie die behandelnden Neurologen waren nicht verblindet. Die Studie war nicht darauf ausgelegt und konzipiert, Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit von DMF vs. GA zu prüfen und ermöglicht dadurch keinen direkten und präspezifizierten Vergleich. Der Zusatznutzen von DMF wird in diesem Dossier anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs dargestellt. Dazu wurde eine Netzwerk-Meta-Analyse durchgeführt. Eine Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt die gesamte verfügbare Evidenz aus den Studien in der Indikation, daher kann ein robuster Hinweis auf einen Zusatznutzen daraus ermittelt werden. Der G-BA hat kein konkretes Präparat als Zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt und die Wahl des konkreten Arzneimittels dem pharmazeutischen Unternehmer überlassen. Aufgrund der guten und breiten Evidenzlage wird IFN β -1a, 44 μ g, s.c. als ZVT gewählt.

Die Informationen aus den identifizierten RCT zu Firstlinetherapien in RRMS wurden einer Informationssynthese und –analyse unterzogen. Diese Synthese und Analyse beinhalteten sowohl eine biometrische Zusammenfassung von Daten, als auch eine Auswertung von Wirkstoffnetzwerken über adjustierte indirekte Vergleiche.

Eine MTC-Analyse wurde unter Verwendung von SAS, Version 9.3 (SAS Institute Corporation, NC, USA) durchgeführt.

Je nach Verteilung der Endpunkte (Poisson, binomial, kontinuierlich) wurden unterschiedliche Modelle herangezogen.

Es wurde grundsätzlich von Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes ausgegangen. Als Inkonsistenz wurde dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehrerer indirekter Vergleiche verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist.

Zur Konsistenzprüfung erfolgte ein qualitativer Vergleich der Größe und Richtung der Effektschätzer für DMF vs. Placebo bzw. DMF vs. GA aus den Studien 109MS301 und 109MS302 mit dem entsprechenden Vergleich aus dem Netzwerk.

Um die in den MTC eingeschlossenen Studien auf Heterogenität hin zu überprüfen, wurden zunächst die Charakteristika der Studienpopulationen qualitativ miteinander verglichen. Ebenso wurden identische Studienarme unterschiedlicher Studien zusammengefasst und auf die gleiche Weise verglichen. In einem weiteren Schritt wurden Korrelations- und Regressionsanalysen durchgeführt, um den Einfluss von demographischen und klinischen Patientencharakteristika auf das MTC-Ergebnis zu quantifizieren.

Subgruppenanalysen waren im Rahmen des MTC geplant, wurden aber nicht durchgeführt, da hierfür relevante Daten für IFN β -1a, 44 μ g, s.c. aus den eingeschlossenen Studien nicht zur Verfügung standen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der systematischen Informationsbeschaffung konnten keine Studien identifiziert werden, die einen direkten Vergleich zwischen DMF und IFN β -1a, 44 μ g, s.c. ermöglichen. Daher wurde die Recherche nach Studien, die einen indirekten Vergleich der beiden Wirkstoffe (über ein Netzwerk, das die weiteren Firstlinetherapeutika IFN β -1a, 30 μ g, i.m. (intramuskulär), IFN β -1a, 22 μ g s.c., IFN β -1b, 250 μ g, s.c. und GA, 20 mg, s.c. sowie Placebo einschließt) ermöglichen, ausgeweitet.

Die daraus resultierenden Studien mit dem Wirkstoff DMF und den zugehörigen Behandlungsarmen sind:

- 109MS301 (DMF, 240 mg, 2 mal täglich (BID); DMF, 240 mg, 3 mal täglich (TID); Placebo)
- 109MS302 (DMF BID; DMF TID; Placebo; GA, 20 mg, s.c. als aktiver Referenzwirkstoff)

Die folgenden relevanten Studien zu Interferonen und GA (mit den jeweiligen Behandlungsarmen) wurden durch die Recherche identifiziert und in das Netzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen. Nachfolgend werden nur die relevanten Behandlungsarme (mit den in Deutschland zugelassenen Medikamentendosierungen) dargestellt:

- BECOME (IFN β -1b, 250 μ g, s.c.; GA, 20 mg, s.c.)
- BEYOND (IFN β -1b, 250 μ g, s.c.; GA, 20 mg, s.c.)
- Bornstein (GA, 20 mg, s.c.; Placebo)

- Calabrese (GA, 20 mg, s.c.; IFN β -1a, 44 μ g, s.c.; IFN β -1a, 30 μ g, i.m.)
- Copolymer 1 MS (GA, 20 mg, s.c.; Placebo)
- Etemadifar (IFN β -1b, 250 μ g, s.c.; IFN β -1a, 30 μ g, i.m.; IFN β -1a, 44 μ g, s.c.)
- EVIDENCE (IFN β -1a, 44 μ g, s.c.; IFN β -1a, 30 μ g, i.m.)
- IFNB MS (IFN β -1b, 250 μ g, s.c.; Placebo)
- INCOMIN (IFN β -1a i.m., 30 μ g i.m.; IFN β -1b, 250 μ g, s.c.)
- MSCRG (IFN β -1a, 30 μ g, i.m.; Placebo)
- PRISMS (IFN β -1a, 22 μ g, s.c.; IFN β -1a, 44 μ g, s.c.; Placebo)
- REGARD (IFN β -1a, 44 μ g, s.c.; GA, 20 mg, s.c.)

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens lagen zwei zulassungsrelevante Studien vor: 109MS301 und 109MS302.

Die Studie 109MS301 (DEFINE, Determination of the Efficacy and safety of oral Fumarate IN rElapsing-remitting MS) war eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, Placebokontrollierte Phase-III-Studie. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungen von DMF im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit RRMS.

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen 18 und 55 Jahre alt waren, eine bestätigte MS-Diagnose (McDonald-Kriterien 1-4), einen EDSS-Wert zu Studienbeginn zwischen 0,0 und 5,0 (beide inklusive) sowie einen schubförmigen Verlauf der MS aufwiesen. Weiterhin mussten die Patienten in den 12 Monaten vor der Randomisierung mindestens einen Schub erlitten haben, einschließlich nachgewiesener Läsionen auf dem Gehirn-MRT oder Gd-anreichernder Läsionen innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung.

Eingeschlossene Patienten wurden in die folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: DMF, 240 mg, oral, 2 mal täglich; DMF, 240 mg, oral, 3 mal täglich¹; Placebo, oral, 3 mal täglich. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 1.237 Patienten, die weltweit in 198 Studienzentren in 28 Ländern behandelt wurden. Die verblindete Behandlungsphase dauerte 96 Wochen.

¹ Der Studienarm DMF, 240 mg, oral, 3 mal täglich ist für die Nutzenbewertung irrelevant, da diese Dosierung nicht der deutschen Zulassung entspricht.

Die Studie 109MS302 (CONFIRM, COmparator and aN oral Fumarate In Relapsing-remitting MS) war eine randomisierte, multizentrische, Placebokontrollierte, doppelblinde (nur für DMF und Placebo) Phase-III-Studie mit einer parallel durchgeführten Kontrollgruppe (GA, unverblindet). Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungen von DMF im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit RRMS. GA wurde als aktive Referenzbehandlung eingesetzt. Die Studie 109MS302 war nicht auf einen statistischen Vergleich von DMF und GA ausgelegt.

Es galten ähnliche Ein- und Ausschlusskriterien wie für die Studie 109MS301 (bis auf den zusätzlichen Ausschluss einer GA-Vorbehandlung).

Eingeschlossene Patienten wurden in die folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: DMF, 240 mg, oral, 2 mal täglich; DMF, 240 mg, oral, 3 mal täglich; Placebo, oral, 3 mal täglich; GA, 20 mg s.c., 1 mal täglich. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 1.430 Patienten, die weltweit in 200 Studienzentren in 28 Ländern behandelt wurden. Die verblindete Behandlungsphase dauerte 96 Wochen.

Die beiden Studien 109MS301 und 109MS302 waren bzgl. Studiendesigns, beobachteten Endpunkten, eingesetzten statistischen Methoden und Patientencharakteristika vergleichbar.

In den zur Nutzenbewertung herangezogenen zulassungsrelevanten Phase-III-Studien 109MS301 und 109MS302 zeigten sich in den Meta-Analysen der beiden Studien die folgenden Ergebnisse bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit von DMF BID im Vergleich zu Placebo:

Schubbezogene Endpunkte:

- Anteil Patienten mit Schüben / Zeit bis zum Auftreten eines Schubes
 - Aufgrund des statistisch hochsignifikanten und gleichgerichteten Effekts der Einzelstudien wurde trotz des p-Werts der Q-Statistik in Höhe von 0,177 ein Gesamteffekt berechnet.
 - Die Behandlung mit DMF BID reduzierte statistisch signifikant den Anteil an Patienten mit Schüben um 43 % gegenüber Placebo. (HR=0,57; 95%-KI: 0,43-0,72, p<0,001).
 - Die Zeit bis zum Auftreten eines ersten Schubes verlängerte sich unter der Behandlung mit DMF um 49 (Studie 109MS301) bzw. 42 (Studie 109MS302) Wochen.
- Jährliche Schubrate
 - Die Behandlung mit DMF BID reduzierte signifikant die jährliche Schubrate um 49% gegenüber Placebo. (Rate Ratio=0,51; 95%-KI: 0,41-0,60; p<0,001).

- Steroidbehandelte Schübe
 - Die Behandlung mit DMF BID reduzierte die jährliche Schubrate der steroidbehandelten Schübe signifikant um 49 % verglichen mit Placebo (Rate Ratio=0,51; 95%-KI: 0,41-0,62; $p<0,001$).

Behinderungsprogression:

- Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) / Zeit bis zum Auftreten einer Behinderungsprogression
 - Die Behandlung mit DMF BID reduzierte das Risiko einer Behinderungsprogression (12 Wochen-Bestätigung) signifikant um 33 % verglichen mit Placebo (HR=0,67; 95%-KI: 0,49-0,85; $p<0,001$).
 - Die Zeit bis zur Behinderungsprogression verlängerte sich unter der Behandlung mit DMF um 12 (Studie 109MS301) bzw. 3 (Studie 109MS302) Wochen.
- Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung) (Sensitivitätsanalyse)
 - Die Behandlung mit DMF BID reduzierte das Risiko einer Behinderungsprogression (24 Wochen-Bestätigung) signifikant um 30 % verglichen mit Placebo (HR=0,70; 95%-KI: 0,47-0,93; $p<0,001$).
 - In der Gesamtsicht führte die Behandlung mit DMF zu einer Reduktion des Risikos einer Behinderungsprogression (12 und 24 Wochen-Bestätigung) um etwa 30 % im Vergleich zu Placebo.
- Behinderungsprogression mittels MSFC
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „MSFC - 25-Foot Walk Z-Score“ bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo (Hedges' $g=0,13$; 95%-KI: 0,03-0,23; $p=0,011$).
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „MSFC - 9 HPT Z-Score“ bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Hedges' $g=0,07$, 95%-KI: -0,03-0,17; $p=0,194$).
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „MSFC - PASAT 3 Z-Score“ bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Hedges' $g=0,09$, 95%-KI: -0,02-0,19; $p=0,100$).
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „MSFC - MSFC Composite Z-Score“ bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied

zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo (Hedges' $g=0,17$; 95%-KI: 0,04-0,29; $p=0,010$).

- Die Behandlung mit DMF zeigte somit statistisch signifikante Vorteile bzgl. des Endpunkts „MSFC - 25-Foot Walk Z-Score“ sowie „MSFC - MSFC Composite Z-Score“ gegenüber Placebo.
- MS-bezogene Hospitalisierungen
 - Die Behandlung mit DMF BID reduzierte somit MS-bezogene Hospitalisierungen signifikant um 34 % verglichen mit Placebo (Rate Ratio=0,66; 95%-KI: 0,43-0,89; $p<0,001$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- Lebensqualität mittels SF-36
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Lebensqualität mittels SF-36 - Summenscore ‚körperliche Gesundheit‘“ bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo (Hedges' $g=0,21$; 95%-KI: 0,10-0,31; $p<0,001$).
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Lebensqualität mittels SF-36 - Summenscore ‚psychische Gesundheit‘“ bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Hedges' $g=0,09$; 95%-KI: -0,01-0,20; $p=0,069$).
 - Die Behandlung mit DMF führte zu einer signifikant verbesserten Lebensqualität gemessen anhand „SF-36 - Summenscore ‚körperliche Gesundheit‘“ verglichen mit Placebo.
- Lebensqualität mittels EQ-5D
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Lebensqualität mittels EQ-5D - EQ-5D-Index“ bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Hedges' $g=0,05$; 95%-KI: -0,05-0,15; $p=0,342$).
 - In der Meta-Analyse waren die Effekte bzgl. des Endpunkts „Lebensqualität mittels EQ-5D - VAS“ gleichgerichtet, aber heterogen zwischen den Studien. Dabei war der DMF-Vorteil in der Studie 109MS301 statistisch signifikant und in der Studie 109MS302 statistisch nicht signifikant. Ein gemeinsamer Schätzer wurde daher nicht berechnet.
 - Die Behandlung mit DMF zeigte sich bzgl. der Lebensqualität gemessen mittels EQ-5D vergleichbar mit Placebo.

- Lebensqualität mittels VAS bzgl. der Gesamteinschätzung des Wohlbefindens
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Lebensqualität mittels VAS“ bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo (Hedges' $g=0,17$; 95%-KI: 0,07-0,27; $p<0,001$).
 - Die Behandlung mit DMF führte zu einer Verbesserung der Lebensqualität gemessen mittels VAS bzgl. der Gesamteinschätzung des Wohlbefindens verglichen mit Placebo.

Mortalität:

- Gesamtrate Todesfälle
 - In den Studien 109MS301 und 109MS302 traten insgesamt drei Todesfälle auf. Die Todesfälle standen nach Einschätzung der Prüfer in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation (Verkehrsunfall mit tödlichen Verletzungen (DMF); Suizid (GA); ischämischer Schlaganfall (Placebo)).
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts "Gesamtrate Todesfälle" bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Relatives Risiko=1,00; 95%-KI: 0,10-9,62; $p=0,998$).
 - Die Gesamtrate Todesfälle war unter der Behandlung mit DMF gering und vergleichbar mit Placebo.

Nebenwirkungen:

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Relatives Risiko=1,02; 95%-KI: 1,00-1,04; $p=0,113$).
 - Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter der Behandlung mit DMF war vergleichbar mit Placebo. Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz ≥ 10 %) bei mit DMF behandelten Patienten waren Flush und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch). Diese unerwünschten Ereignisse waren in den meisten Fällen leicht bis mäßiggradig ausgeprägt. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mit DMF behandelten Patienten zu einem Abbruch (Inzidenz >1 %) führten, waren Flush (3 %) und gastrointestinale Ereignisse (4 %). Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen war während des ersten Monats der Behandlung am höchsten und nahm bei fortgesetzter Behandlung in den Folgemonaten entscheidend ab.

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Relatives Risiko=0,82; 95%-KI: 0,67-1,01; p=0,058).
 - Die Raten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung mit DMF waren vergleichbar mit Placebo.
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik=0,987) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Relatives Risiko=1,17; 95%-KI: 0,91-1,52; p=0,222).
 - Die Raten der Therapieabbrüche unter DMF waren mit 16 % (Studie 109MS301) bzw. 12 % (Studie 109MS302) insgesamt gering.
 - Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mit DMF behandelten Patienten zu einem Abbruch führten, waren Flush und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch). Insgesamt brachen 3 % der Patienten unter DMF die Behandlung aufgrund von Flush ab; 4 % der Patienten unter DMF brachen die Behandlung aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen ab. Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen war während des ersten Monats der Behandlung am höchsten und nahm bei fortgesetzter Behandlung in den Folgemonaten entscheidend ab.
- Infektionen
 - Die Anzahl der Infektionen war unter der Behandlung mit DMF vergleichbar mit Placebo. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Relatives Risiko=1,04; 95%-KI: 0,93-1,15; p=0,509).
- Reaktionen an der Injektionsstelle
 - Es wurde keine Meta-Analyse bzgl. des Endpunkts „Reaktionen an der Injektionsstelle“ durchgeführt, da aufgrund der oralen Verabreichung keine Ereignisse unter DMF und Placebo auftraten.
- Grippeähnliche Symptome
 - Grippeähnliche Symptome traten unter der Behandlung mit DMF als auch unter Placebo vergleichbar selten auf (Relatives Risiko=1,10; 95%-KI: 0,23-5,37; p=0,904).

- Flush
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Flush“ bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DMF BID ($p < 0,001$) gegenüber Placebo. Es ergab sich ein relatives Risiko in Höhe von 8,00 (95%-KI: 5,65-11,32).
 - Die Inzidenz von Flush war im ersten Monat der Studie am höchsten (27 % (DMF BID) vs. 4 % (Placebo)) und ging bei fortgesetzter Behandlung bereits im zweiten (5 % vs. <1 %) und dritten (≤ 3 % vs. <1 %) Monat wesentlich zurück. Ebenso ging die Inzidenz der Flush-ähnlichen UE (bspw. Wärme, Rötung, Juckreiz, Brennen) bei fortgesetzter Behandlung zurück. Bei dem Großteil der Patienten war das Hitzegefühl leicht oder mäßiggradig ausgeprägt.
- Gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch)
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bezüglich des Endpunkts „Gastrointestinale Ereignisse“ bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik=0,504) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DMF BID gegenüber Placebo ($p < 0,001$). Es ergab sich ein relatives Risiko in Höhe von 1,27 (95%-KI: 1,13-1,43). Die Inzidenz der gastrointestinalen Ereignisse war am höchsten im ersten Monat der Behandlung (22 % (DMF BID) vs. 13 % (Placebo)) und ging bei fortgesetzter Behandlung in den Folgemonaten wesentlich zurück (≤ 4 % vs. ≤ 3 %). Diese unerwünschten Ereignisse waren in den meisten Fällen leicht bis mäßiggradig ausgeprägt.

Subgruppenanalysen

Es zeigten sich die folgenden Ergebnisse bzgl. potentieller Effektmodifikatoren in den a priori geplanten Subgruppenanalysen:

- Für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ können die Subgruppenmerkmale „EDSS zu Studienbeginn“ (p-Wert der Q-Statistik=0,005) und „Alter zu Studienbeginn“ (p-Wert der Q-Statistik=0,024) als Effektmodifikatoren hinsichtlich der Effektstärke angesehen werden. Das Subgruppenmerkmal „Medikamentöse Vorbehandlung“ (p-Wert der Q-Statistik=0,167) kann als Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation eingestuft werden.
- Für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ kann das Subgruppenmerkmal „EDSS zu Studienbeginn“ (p-Wert der Q-Statistik $\leq 0,001$) als Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke angesehen werden. Die Subgruppenmerkmale „Medikamentöse Vorbehandlung“ (p-Wert der Q-Statistik=0,195) und „Alter zu Studienbeginn“ (p-

Wert der Q-Statistik=0,058) können als Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation eingestuft werden.

- Für den Endpunkt Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) können die Subgruppenmerkmale „Medikamentöse Vorbehandlung“ (p-Wert der Q-Statistik=0,015), „Geschlecht“ (p-Wert der Q-Statistik=0,045) und „Alter zu Studienbeginn“ (p-Wert der Q-Statistik=0,015) als Effektmodifikatoren hinsichtlich der Effektstärke angesehen werden.
- Zusammenfassend könnten Alter und EDSS zu Studienbeginn (signifikante p-Werte für jeweils zwei von drei untersuchten Wirksamkeitsendpunkten) sowie Geschlecht und medikamentöse Vorbehandlung der MS (signifikante p-Werte für jeweils einen von drei untersuchten Wirksamkeitsendpunkte) als potentielle Effektmodifikatoren einer Behandlung mit DMF verglichen mit Placebo angesehen werden.
- Die weiteren untersuchten Subgruppenmerkmale (Region, Gewicht, Anzahl der Schübe vor Studienbeginn, McDonald Kriterien sowie MRT-bezogene Kriterien) sind keine Effektmodifikatoren.

Tabelle 4-A fasst die Ergebnisse der Meta-Analysen zusammen:

Tabelle 4-A: Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analysen

Endpunkt	Ergebnisse der Meta-Analyse: Schätzer Gesamteffekt [95%-KI] für DMF BID vs. Placebo; p-Wert
Schubbezogene Endpunkte	
Anteil Patienten mit Schüben	HR: 0,57 [0,43-0,72]; p<0,001
Jährliche Schubrate	Rate Ratio: 0,51 [0,41-0,60]; p<0,001
Steroidbehandelte Schübe	Rate Ratio: 0,51 [0,41-0,62]; p<0,001
Behinderungsprogression	
Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)	HR: 0,67 [0,49-0,85]; p<0,001
Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)	HR: 0,70 [0,47-0,93]; p<0,001
Behinderungsprogression mittels MSFC - 25-Foot Walk Z-Score	Hedges' g: 0,13 [0,03-0,23]; p=0,011
Behinderungsprogression mittels MSFC - 9 HPT Z-Score	Hedges' g: 0,07 [-0,03-0,17]; p=0,194
Behinderungsprogression mittels MSFC - PASAT 3 Z-Score	Hedges' g: 0,09 [-0,02-0,19]; p=0,100
Behinderungsprogression mittels MSFC - MSFC Composite Score	Hedges' g: 0,17 [0,04-0,29]; p=0,010
MS-bezogene Hospitalisierungen	Rate Ratio: 0,66 [0,43-0,89]; p<0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Lebensqualität mittels SF-36 - Summenscore „körperliche Gesundheit“	Hedges' g: 0,21 [0,10-0,31]; p<0,001
Lebensqualität mittels SF-36 - Summenscore „psychische Gesundheit“	Hedges' g: 0,03 [-0,01-0,20]; p<0,069
Lebensqualität mittels EQ-5D - EQ-5D-Index	Hedges' g: 0,05 [-0,05-0,15]; p=0,342
für Lebensqualität mittels EQ-5D - VAS	Ergebnisse der Einzelstudien: <ul style="list-style-type: none"> • 109MS301: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hedges' g: 0,24 [-0,10-0,37]; ○ p=0,0008 • 109MS302: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hedges' g: 0,04 [-0,11-0,19]; ○ p=0,1783
Lebensqualität mittels VAS	Hedges' g: 0,17 [0,07-0,27]; p<0,001
Mortalität:	
Gesamtrate Todesfälle	Relatives Risiko: 1,00 [0,10-9,62]; p=0,998
Nebenwirkungen	
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Relatives Risiko: 1,02 [1,00-1,04]; p=0,113
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Relatives Risiko: 0,82 [0,67-1,01]; p=0,058

Endpunkt	Ergebnisse der Meta-Analyse: Schätzer Gesamteffekt [95%-KI] für DMF BID vs. Placebo; p-Wert
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Relatives Risiko: 1,17 [0,91-1,52]; p=0,222
Infektionen	Relatives Risiko: 1,04 [0,93-1,15]; p=0,509
Reaktionen an der Injektionsstelle	Durch orale Applikation keine Ereignisse unter DMF und Placebo
Grippeähnliche Symptome	Relatives Risiko: 1,10 [0,23-5,37]; p=0,904
Flush	Relatives Risiko: 8,00 [5,65-11,32]; p<0,001
Gastrointestinale Ereignisse	Relatives Risiko: 1,27 [1,13-1,43]; p<0,001
HR: Hazard Ratio	

Zusammenfassend zeigte DMF bei Patienten mit RRMS statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Vorteile bei schubbezogenen Endpunkten und der Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS: DMF reduzierte den Anteil an Patienten mit Schüben um 43 %, die jährliche Rate der Schübe sowie der steroidbehandelten Schübe um 49 % und den Anteil der Patienten mit einer Behinderungsprogression um ca. 30 % (12- und 24-Wochen Bestätigung) im Vergleich zu Placebo.

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie von Infektionen und grippeähnlichen Symptomen war unter DMF vergleichbar mit Placebo. Unter DMF traten erwartungsgemäß keine Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Unerwünschte Ereignisse, die unter DMF häufiger auftraten und zum Therapieabbruch führten, waren Flush und gastrointestinale Ereignisse, wobei die Rate der Therapieabbrüche mit 16 % bzw. 12 % insgesamt gering war. Flush und gastrointestinale Ereignisse waren meist leicht bis mäßiggradig ausgeprägt. Die Inzidenz dieser Ereignisse war im ersten Monat der Behandlung am höchsten und nahm bei fortgesetzter Behandlung in den Folgemonaten entscheidend ab.

Somit zeigte sich DMF in den Zulassungsstudien als eine sehr wirksame Firstlinetherapie bei einem günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für eine breite Population der RRMS-Patienten. Die orale Applikationsform stellt einen weiteren wichtigen patientenrelevanten Vorteil dar.

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

In das Netzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich wurden 2 RCT zu DMF und 12 RCT zu IFN und GA eingeschlossen. Die eingeschlossenen Studien waren bzgl.

Studiendesign, beobachteter Endpunkte und statistischer Methoden sowie Patientencharakteristika vergleichbar.

Für DMF zeigten sich verglichen mit der Firstlinetherapie IFN β -1a, 44 μ g, s.c. folgende Ergebnisse:

Schubbezogene Endpunkte:

- Anteil Patienten mit Schüben
- Die Behandlung mit DMF BID reduzierte statistisch signifikant den Anteil an Patienten mit Schüben um 21% im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Risk Ratio: 0,791 (95%-KI: 0,646-0,968; $p < 0,05$)). Jährliche Schubrate
 - Die Behandlung mit DMF BID reduzierte statistisch signifikant die jährliche Schubrate um 20% im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Annualized Relapse Rate Ratio: 0,796; 95%-KI: 0,653-0,970; $p < 0,05$).
- Steroidbehandelte Schübe
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Steroidbehandelte Schübe“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Annualized Relapse Rate Ratio =0,877; 95%-KI: 0,540-1,425; $p > 0,05$).

Behinderungsprogression:

- Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Risk Ratio=0,905; 95%-KI: 0,486-1,686; $p > 0,05$).
- Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Risk Ratio=0,661; 95%-KI: 0,187-2,335; $p > 0,05$).

Mortalität:

- Gesamtrate Todesfälle

- Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Gesamtrate Todesfälle“ bei insgesamt geringer Anzahl der Ereignisse eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Risk Ratio=0,361; 95%-KI: 0,049-2,646; $p>0,05$).

Nebenwirkungen:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind aufgrund des sehr breiten Konfidenzintervalls nicht aussagekräftig (Risk Ratio=1,093; 95% -KI: 0,030-39,851; $p>0,05$).
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Risk Ratio=0,889; 95%-KI: 0,411-1,927; $p>0,05$).
- Grippeähnliche Symptome
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Grippeähnliche Symptome“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Risk Ratio=0,527; 95%-KI: 0,187-1,483; $p>0,05$). Dieses Ergebnis ist auf die hohen Ereignisraten unter Placebo in den eingeschlossenen IFN-Studien zurückzuführen. In der Realität ist bei einer Behandlung mit DMF von bedeutsam weniger grippeähnlichen Symptomen im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. auszugehen: Die Fachinformation von IFN β -1a, 44 μ g, s.c (Rebif®) gibt an, dass bei etwa 70 % der mit Rebif® behandelten Patienten innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn das typische durch IFN hervorgerufene grippeähnliche Syndrom auftritt. Im Gegensatz dazu liegen die Ereignisraten für grippeähnliche Symptome unter DMF nur bei ca. 1 %. Grippeähnliche Symptome wie Muskelschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Asthenie und Kopfschmerzen sind für die betroffenen Patienten sehr belastend. Dementsprechend zählen sie zu den häufigsten Gründen für Therapieuntreue unter den Firstlinetherapien der RRMS im Allgemeinen und IFN β -1a, 44 μ g, s.c im Speziellen. Die Vermeidung von grippeähnlichen Symptomen bei einer Behandlung mit DMF stellt daher einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil dar.
- Reaktionen an der Injektionsstelle
 - Aufgrund der oralen Applikation wurde kein Vergleich bzgl. Injektionsreaktionen durchgeführt, da erwartungsgemäß unter DMF keine auftraten. Es ist daher davon

auszugehen, dass das Vermeiden der Reaktionen an der Injektionsstelle - neben der fehlenden Notwendigkeit, mehrmals wöchentlich Selbstinjektionen über einen längeren Zeitraum durchzuführen - einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil darstellt.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte, für die die Ergebnisse aus den DMF-Studien vorliegen, konnten keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt werden, da keine diesbezüglichen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a, 44 μ g, s.c. den eingeschlossenen Studienpublikationen entnommen werden konnten. Zu diesen gehören:

- Zeit bis zum Auftreten eines Schubes
- Behinderungsprogression mittels MSFC
- Zeit bis zum Auftreten einer Behinderungsprogression
- MS-bezogene Hospitalisierungen
- Lebensqualität mittels SF-36
- Lebensqualität mittels EQ-5D
- Lebensqualität mittels VAS
- Gesamtrate UE
- Infektionen
- Flush
- Gastrointestinale Ereignisse

Die Effektmaße und die Konfidenzintervalle aus dem direkten und dem indirekten Vergleich von DMF vs. Placebo waren bei der Konsistenzprüfung in Größenordnung und Richtung konsistent.

Bei der Überprüfung der Heterogenität der MTC-Ergebnisse ergab sich bei den diesbezüglich untersuchten Endpunkten keine relevante Änderung der Ergebnisse.

Für die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. lagen keine relevanten Auswertungen zu Subgruppen vor, die für einen Vergleich mit den Subgruppen in den DMF-Studien (z. B. mit den Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „EDSS-Wert zu Studienbeginn“) geeignet wären. In einigen wenigen Fällen wurden Auswertungen zu Subgruppen berichtet, jedoch waren diese aufgrund unterschiedlicher Trennpunkte der Subgruppenmerkmale in den betrachteten Studien für den indirekten Vergleich nicht geeignet. Es handelte sich dabei z. B. um unterschiedliche Schwellenwerte bei der EDSS-Skala (3,5 in

der PRISMS-Studie vs. 2,0 in den DMF-Studien) oder die Auswirkung der ethnischen Herkunft auf den Behandlungserfolg (EVIDENCE-Studie), wobei keine derartige Subgruppenanalyse in den DMF-Studien durchgeführt wurde.

Tabelle 4-B fasst die MTC-Ergebnisse zusammen:

Tabelle 4-B: Zusammenfassung der Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche zwischen DMF BID und IFN β -1a, 44 μ g, s.c.

Endpunkt	Ergebnisse der MTC-Analyse: Effektschätzer [95%-KI] für DMF BID vs. IFN β-1a, 44 μg, s.c.; p-Wert
Schubbezogene Endpunkte	
Anteil Patienten mit Schüben	Risk Ratio: 0,791 [0,646-0,968]; p<0,05
Jährliche Schubrate	Annualized Relapse Rate Ratio: 0,796 [0,653-0,970]; p<0,05
Steroidbehandelte Schübe	Annualized Relapse Rate Ratio: 0,877 [0,540-1,425]; p>0,05
Behinderungsprogression	
Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)	Risk Ratio: 0,905 [0,486-1,686]; p>0,05
Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)	Risk Ratio: 0,661 [0,187-2,335]; p>0,05
Mortalität:	
Gesamtrate Todesfälle	Risk Ratio: 0,361 [0,049-2,646]; p>0,05
Nebenwirkungen	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Risk Ratio: 1,093 [0,030-39,851]; p>0,05
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Risk Ratio: 0,889 [0,411-1,927]; p>0,05
Reaktionen an der Injektionsstelle	Aufgrund der oralen Applikation wurde kein Vergleich bzgl. Injektionsreaktionen durchgeführt, da erwartungsgemäß unter DMF keine auftraten. Es ist daher davon auszugehen, dass auch das Vermeiden der Reaktionen an der Injektionsstelle - neben der fehlenden Notwendigkeit, mehrmals wöchentlich Selbstinjektionen über einen längeren Zeitraum durchzuführen - einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil darstellt.
Grippeähnliche Symptome	Risk Ratio: 0,527 [0,187-1,483]; p>0,05 Im Gegensatz zu diesem Ergebnisse ist in der Realität bei einer Behandlung mit DMF von bedeutsam weniger grippeähnlichen Symptomen im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. auszugehen. (1 % unter DMF vs. 70 % unter Rebif®). Dies stellt einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil dar.
p<0,05: signifikanter p-Wert; p>0,05: nicht signifikanter p-Wert	

Zusammenfassend zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil für DMF bzgl. der schubbezogenen Endpunkte gegenüber IFN β -1a, 44 μ g, s.c. Die Behandlung mit DMF senkte den Anteil Patienten mit Schüben um 21 % und die jährliche Schubrate um 20 % verglichen mit IFN β -1a, 44 μ g, s.c. Sowohl für die weiteren betrachteten Wirksamkeitsendpunkte (steroidbehandelte Schübe, Behinderungsprogression mittels EDSS (12- und 24-Wochen Bestätigung)) als auch für die Sicherheitsendpunkte Gesamtrate Todesfälle, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, sowie grippeähnliche Symptome zeigte sich eine Tendenz zugunsten von DMF verglichen mit IFN β -1a, 44 μ g, s.c. Bzgl. der grippeähnlichen Symptome ist in der Realität von einer bedeutsam geringeren Häufigkeit unter DMF (im Durchschnitt etwa 1 % bzw. auf Placebo-Niveau) im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (70 %) auszugehen. Dies stellt einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil dar, da grippeähnliche Symptome für die betroffenen Patienten sehr belastend sind und zu den häufigsten Gründen für eine mangelnde Therapietreue unter den Interferonen gehören. Aufgrund der oralen Applikation wurde kein Vergleich bzgl. Injektionsreaktionen durchgeführt, da erwartungsgemäß unter DMF keine auftraten. Es ist daher davon auszugehen, dass auch das Vermeiden der Reaktionen an der Injektionsstelle - neben der fehlenden Notwendigkeit, mehrmals wöchentlich Selbstinjektionen über einen längeren Zeitraum durchzuführen - einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil darstellt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei den DMF-Zulassungsstudien 109MS301 und 109MS302 handelt es sich um RCT. Weitere für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogene Studien zu den anderen Firstlinetherapien bei Patienten mit RRMS sind ebenso RCT. Dies entspricht nach der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe I.

Die in dieser Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte wie z. B. die jährliche Schubrate oder die Behinderungsprogression sind valide und patientenrelevant, was durch das Beratungsgespräch beim G-BA bestätigt wurde [1]. Die Aussagekraft wird für alle betrachteten patientenrelevanten Endpunkte als hoch angesehen, da die DMF-Zulassungsstudien 109MS301 und 109MS302 sowie die meisten der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien ein niedriges Verzerrungspotential aufweisen.

Aufgrund der adjustierten indirekten Vergleiche für den Zusatznutzennachweis wird von einer geringeren Aussagekraft als bei direkten Vergleichsstudien ausgegangen. Gemäß Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ergibt sich somit für einen signifikanten Unterschied zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Hinweis für einen Zusatznutzen für den betrachteten Endpunkt.

Die Patienten in den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien sind bzgl. ihres Alters, Geschlechts und Krankheitschwere vergleichbar mit den Patienten des deutschen MS-

Registers. Die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Behandlungsarme der eingeschlossenen Studien entsprechen den in Deutschland zugelassenen Medikamentendosierungen. Eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gewährleistet.

Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden wie folgt bewertet:

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche, zumeist progrediente, häufig schubförmig einsetzende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Der MS liegt eine Zerstörung der zur Reizleitung notwendigen Isolationsschichten der Nervenfasern, der Myelinscheide, zugrunde, die von einer axonalen Destruktion begleitet wird. Bei jungen Erwachsenen stellt sie die häufigste chronische neurologische Erkrankung dar, die meist zu einer bleibenden Behinderung führt.

Eine sehr wirksame Therapie, die aufgrund des günstigen Sicherheitsprofils schon früh in der Behandlung eingesetzt werden kann, stellt einen relevanten Vorteil für die betroffenen Patienten dar.

Aktuelle Studien sprechen dafür, dass es ein therapeutisches Zeitfenster gibt, in dem der Krankheitsverlauf der MS am besten beeinflussbar ist. In einer Analyse der langfristigen Krankheitsverläufe von 1.600 Patienten mit initial schubförmiger MS zeigten Leray et al., dass die Dauer der Phase bis zum Erreichen des DSS-Wertes von 3 (Disability Status Scale nach Kurtzke) mit 3–15 Jahren hochvariabel ist. Die Behinderungsprogression nach Erreichen des DSS 3 verläuft hingegen viel gleichförmiger. Unabhängig von der Erkrankungsdauer bis DSS 3 war eine schwere Behinderung (DSS 6) im Mittel nach weiteren 5 Jahren eingetreten. [2] Hieraus geht hervor, dass die Wirkung immunmodulatorischer MS-Therapien auf die Behinderungsprogression mit fortschreitender Erkrankung also deutlich abnimmt.

Ein weiterer Aspekt, der für eine sehr wirksame Behandlung bereits zu Beginn der Erkrankung spricht, ist die Tatsache, dass die Schubraten im frühen Erkrankungsverlauf generell meist höher sind als in späteren Phasen. Bei jedem Schub besteht das Risiko einer inkompletten Rückbildung der Symptomatik und damit einer Zunahme der Behinderung. Bei etwa der Hälfte der Patienten bilden sich nach einem Schub die Symptome nur unvollständig wieder zurück, bei jedem dritten Patienten kommt es nach einem Schub zu einer Behinderungsprogression um mindestens 1 Punkt auf der EDSS-Skala [3]. Eine höhere Schubanzahl in den ersten Jahren nach MS-Diagnose korreliert mit einer beschleunigten Progression der Behinderung [4].

Daher gilt, je früher Häufigkeit und Schwere von Schüben effektiv reduziert werden, desto positiver kann der Krankheitsverlauf langfristig beeinflusst werden.

Ferner nimmt mit der Dauer der Erkrankung die Remyelinisierungskapazität ab. Bereits in den frühesten Stadien der MS treten Schädigungen des ZNS auf. Auch darum ist es wichtig, den

Axonverlust von Anfang an so weit wie möglich zu verlangsamen, bevor es zu fortschreitenden neurologischen Defiziten kommt.

Der frühe Krankheitsverlauf erscheint somit von ausschlaggebender Bedeutung für die langfristige Prognose der MS.

Laut adjustiertem indirektem Vergleich führt eine Behandlung mit DMF zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Schübe im Vergleich zur StandardFirstlinetherapie INF β -1a, 44 μ g, s.c.

Der Anteil Patienten mit Schüben und die jährliche Schubrate werden um ca. 20 % reduziert. Dies ist klinisch relevant, da Schübe die Morbidität des Patienten akut erhöhen und langfristig häufig zu einer Behinderungsprogression führen. Eine Verringerung der Schubhäufigkeit um 20 % vs. Standardtherapie stellt daher eine bedeutsame therapeutische Verbesserung und einen patientenrelevanten Vorteil dar.

Laut adjustiertem indirektem Vergleich ist eine Behandlung mit DMF bzgl. Nebenwirkungen mit INF β -1a, 44 μ g, s.c. vergleichbar. Für die Sicherheitsendpunkte Gesamtrate Todesfälle, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie grippeähnliche Symptome zeigte sich eine Tendenz zugunsten von DMF verglichen mit IFN β -1a, 44 μ g, s.c. Bzgl. der grippeähnlichen Symptome ist in der Realität von einer bedeutsam geringeren Häufigkeit unter DMF (im Durchschnitt etwa 1 % bzw. auf Placebo-Niveau) im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (70 %) auszugehen. Außerdem treten aufgrund der oralen Applikation keine Reaktionen an der Injektionsstelle auf, was für den Patienten ein wesentlicher und relevanter Vorteil ist. Unerwünschte Ereignisse, die unter DMF häufiger auftraten und zum Therapieabbruch führten, waren Flush und gastrointestinale Ereignisse, wobei die Rate der Therapieabbrüche mit 16 % bzw. 12 % insgesamt gering war. Flush und gastrointestinale Ereignisse waren meist leicht bis mäßiggradig ausgeprägt. Die Inzidenz dieser Ereignisse war im ersten Monat der Behandlung am höchsten und nahm bei fortgesetzter Behandlung in den Folgemonaten entscheidend ab.

Mit DMF steht nun ein sehr wirksames Medikament mit einem neuartigen Wirkmechanismus für die Behandlung der RRMS-Patienten zur Verfügung. Zudem zeigt DMF ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, das mit einer einfachen, oralen Applikation kombiniert ist.

Zusammenfassung

Für eine Behandlung mit DMF ergibt sich aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Reduktion der Schübe ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu INF β -1a, 44 μ g, s.c. Das Vermeiden von für Interferonen typischen grippeähnlichen Symptomen sowie Injektionen und deren möglichen lokalen Reaktionen stellen weitere bedeutsame patientenrelevante Vorteile dar.

Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Ist für DMF (240 mg, 2-mal täglich) (Tecfidera®) bei erwachsenen Patienten mit RRMS basierend auf Daten aus RCT im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Rebif® 44 μ g) ein Zusatznutzen unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nachweisbar?

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur

Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Patientenpopulation

Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit RRMS laut Studienangabe betrachtet.

Intervention und Vergleichstherapie

DMF (240 mg, 2 mal täglich) war die zu prüfende Intervention, IFN β -1a, 44 μ g, s.c. die Vergleichstherapie. Da es sich bei der RRMS um eine chronische Erkrankung handelt, wird die Erhaltungsdosierung von DMF in Höhe von 240 mg, 2 mal täglich betrachtet. Die Initialdosierung (120 mg, 2 mal täglich) ist lediglich für die ersten sieben Tage vorgesehen [5].

DMF und IFN β -1a, 44 μ g, s.c. wurden bzgl. ihrer Dosierungen ausschließlich im Rahmen ihrer deutschen Zulassung bewertet.

Nachfolgend werden die relevanten Angaben aus der Fachinformation für DMF und IFN β -1a, 44 μ g, s.c. dargestellt [5; 6]:

Behandlung	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
Interventionsgruppe	
Dimethylfumarat	„Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose“
Vergleichstherapiegruppe	
IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	„[...] zur Behandlung von [...] Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose verwendet. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert [...]“

Quelle: [5; 6]

Die RRMS-betreffenden Zulassungsvoraussetzungen für DMF und IFN β -1a, 44 μ g, s.c. stimmen im Wesentlichen überein. Daraus lässt sich folgende Anforderung an die Studienpopulation ableiten, die bei Studien vor dem Einschluss in die Nutzenbewertung überprüft wurden:

- Einschluss von Patienten mit RRMS

Zusätzlich wurde überprüft, ob die in den Studien eingesetzten Dosierungen zugelassen sind.

Endpunkte

Es musste mindestens einer der nachfolgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Studien untersucht worden sein. Die Liste der Endpunkte entspricht den diesbezüglichen Hinweisen des G-BA im Beratungsgespräch [1] und basiert auf einer bereits durchgeführten Nutzenbewertung in der Therapie der RRMS [7]. Einige der dort genannten Endpunkte (bspw. Makulaödem) sind nur für das dort bewertete Arzneimittel relevant und werden daher für DMF nicht betrachtet. Die Liste der patientenrelevanten Endpunkte in der RRMS wird nachfolgend wiedergegeben und um die speziell für DMF relevanten Endpunkte (in *kursiver Schrift dargestellt*) ergänzt:

- Verbesserung des Gesundheitszustands
 - Schubbezogene Endpunkte
 - Anteil Patienten mit Schüben
 - Jährliche Schubrate
 - Schwere der Schübe
 - Zeit bis zum Auftreten eines Schubes
 - *Steroidbehandelte Schübe*
 - Behinderungsprogression
 - Behinderungsprogression mittels EDSS
 - Behinderungsprogression mittels MSFC
 - Schweregrad der Behinderungsprogression
 - Zeit bis zum Auftreten einer Behinderungsprogression
 - Zeit bis zum Therapieversagen
 - *MS-bezogene Hospitalisierungen*
- Verbesserung der Lebensqualität
 - Lebensqualität mittels SF-36
 - Lebensqualität mittels EQ-5D
 - *Lebensqualität mittels VAS*
- Verlängerung des Überlebens
 - Gesamtrate Todesfälle
- Verringerung von Nebenwirkungen
 - Zeit bis zum Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Gesamtrate schwerwiegende unerwünschter Ereignisse (SUE)

- Therapieabbruch aufgrund UE
- UE von besonderem Interesse
 - Infektionen
 - Reaktionen an der Injektionsstelle
 - Grippeähnliche Symptome
 - *Flush*
 - *Gastrointestinale Ereignisse*

Studientypen

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Bei adäquater Durchführung sind diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet.

Studiendauer

Analog zu einer bereits abgeschlossenen Nutzenbewertung in der Therapie der RRMS [7], wurden Studien eingeschlossen, die mindestens ein Jahr andauerten. Dadurch werden keine relevanten Studie übersehen.

Es wurden keine Einschränkungen der Suchkriterien bzgl. des Publikationszeitraums oder der Sprache vorgenommen.

Tabelle 4-C fasst die Kriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Einschluss in die Nutzenbewertung zusammen.

Für den Einschluss von Studien im Rahmen von indirekten Vergleichen sollen die Angaben in Tabelle 4-D gelten.

Tabelle 4-C: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien	Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit RRMS (mind. 80 % der Studienpopulation mit RRMS oder getrennt ausgewertete RRMS-Population)
E2	Intervention	DMF, 240 mg, oral 2 mal täglich Dosierung im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus (Details siehe Abschnitt 4.2.2)
E3	Vergleichstherapie	IFN β -1a, 44 μ g, s.c. 3 mal wöchentlich als Monotherapie Dosierung im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus (Details siehe Abschnitt 4.2.2)
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem der oben aufgelisteten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.2)
E5	Studientypen	RCT
E6	Studiendauer	≥ 12 Monate
	Ausschlusskriterien	Details
A1	Patientenpopulation	Ausschließlich Patienten < 18 Jahren; keine MS-Diagnose nach den zu dem jeweiligen Stand der Wissenschaft anerkannten Diagnosekriterien; KIS-, SPMS- oder PPMS-Patienten; tierexperimentelle Studien; gesunde Probanden
A2	Studientypen	Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen

A3	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen; weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, sondern nur Abstract, Conference Abstract o.ä.; narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials
----	-----------------	--

Tabelle 4-D: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien für indirekte Vergleiche

	Einschlusskriterien	Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit RRMS (mind. 80 % der Studienpopulation mit RRMS oder getrennt ausgewertete RRMS-Population)
E2	Intervention	DMF, 240 mg, oral 2 mal täglich oder IFN β -1a, 30 μ g, i.m. 1 mal wöchentlich oder IFN β -1a, 22 μ g, s.c. 3 mal wöchentlich oder IFN β -1a, 44 μ g, s.c. 3 mal wöchentlich oder IFN β -1b, 250 μ g, s.c. jeden zweiten Tag oder GA, 20 mg, s.c. 1 mal täglich Dosierung im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus, jeweils als Monotherapie
E3	Vergleichstherapie	Placebo oder IFN β -1a, 30 μ g, i.m. 1 mal wöchentlich oder IFN β -1a, 22 μ g, s.c. 3 mal wöchentlich oder IFN β -1a, 44 μ g, s.c. 3 mal wöchentlich oder IFN β -1b, 250 μ g, s.c. jeden zweiten Tag oder GA, 20 mg, s.c. 1 mal täglich, Dosierung im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus, jeweils als Monotherapie
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem der als patientenrelevant eingestuften Endpunkte (s. unten)
E5	Studientypen	RCT
E6	Studiendauer	≥ 12 Monate
	Ausschlusskriterien	Details
A1	Patientenpopulation	Ausschließlich Patienten < 18 Jahren; keine MS-Diagnose nach den zu dem jeweiligen Stand der Wissenschaft anerkannten Diagnosekriterien; KIS-, SPMS- oder PPMS-Patienten; tierexperimentelle Studien; gesunde Probanden
A2	Intervention	Prüfung von IFN β -1a, 30 μ g, i.m. 1 mal wöchentlich gegen IFN β -1a, 30 μ g, i.m. 1 mal wöchentlich oder IFN β -1a, 44/22 μ g, s.c. 3 mal wöchentlich gegen IFN β -1a, 44/22 μ g, s.c. 3 mal wöchentlich oder IFN β -1b, 250 μ g, s.c. jeden zweiten Tag gegen IFN β -

		1b, 250 µg, s.c. jeden zweiten Tag oder GA, 20 mg, s.c. 1 mal täglich gegen GA, 20 mg, s.c. 1 mal täglich (z. B. Biosimilars für die in Deutschland zugelassenen und verfügbaren IFN), gleichzeitige Gabe von zwei Wirkstoffen als Kombinationstherapie oder Gabe von zwei Wirkstoffen zeitlich nacheinander innerhalb des Auswertungszeitraums
A3	Studientypen	Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen
A4	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen; weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, sondern nur Abstract, Conference Abstract o.ä.; narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials

Umgang mit Studien mit einer Teilerfüllung einzelner Einschlusskriterien der Nutzenbewertung

Bei Studien, deren populationsbezogene Ein- / Ausschlusskriterien bzw. Vorgaben für die Behandlung der Patienten die Einschlusskriterien der Nutzenbewertung nicht explizit abbilden (z. B. keine Vorgabe einer Altersgrenze in der Studie), werden die innerhalb der Studie beschriebenen Angaben zur Population und Behandlung betrachtet (z. B. Anteil an Patienten, die außerhalb der für die Nutzenbewertung geforderten Altersgrenze liegen). Studien, bei denen diese Einschlusskriterien der Nutzenbewertung nur zum Teil erfüllt sind, werden nur dann in den Bericht eingeschlossen, wenn nicht davon auszugehen ist, dass durch die unvollständige Erfüllung der entsprechenden Kriterien die Ergebnisse der Studie relevant beeinflusst werden. Der Ein- bzw. Ausschluss dieser Studien wird jeweils begründet Anhang 4-C [8].

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

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

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

Eine bibliografische Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 09.01.2014 in EMBASE und am 16.01.2014 in den Datenbanken MEDLINE und in der

Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt.

Es wurde neben der bibliografischen Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel eine weitere Literaturrecherche für den indirekten Vergleich durchgeführt. Dafür wurden ebenfalls die o.g. Datenbanken systematisch durchsucht.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Die Suchstrategien wurden in Blöcken, getrennt nach Indikation, ggf. Intervention und Studientyp aufgebaut. Für MEDLINE und EMBASE wurden aktuelle validierte Filter für RCT herangezogen. Auf die Einschränkungen der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Die Strategien für die Suche nach Studien für den indirekten Vergleich finden sich in Anhang 4-A2. Die Suchen wurden am 26.04.2013 (The Cochrane Library), am 02.05.2013 (MEDLINE) und am 03.05.2013 (EMBASE) durchgeführt. Um zu gewährleisten, dass die Suche aktuelle Ergebnisse liefert, wurde für die Cochrane Library letztmalig am 06.12.2013, für MEDLINE am 12.12.2013 und für EMBASE am 11.12.2013 eine Aktualisierungssuche durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien für MEDLINE und die Cochrane Library sind im Anhang 4-A2 dargestellt. Für EMBASE wurden in den aktualisierten Suchen die Zeiträume zwischen dem 02.05. und 07.10.2013 sowie dem 07.10. und 11.12.2013 durchsucht. Da sich die beiden benutzten Suchoberflächen OVID und DIMDI auch hinsichtlich der erforderlichen Syntax unterscheiden, sind alle Strategien im Anhang gelistet.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Die Suchen sowohl für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel als auch für den indirekten Vergleich wurden entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU ClinicalTrials Register, PharmNet.Bund und über das ICTRP Search Portal durchgeführt. Eine komplette Suche in allen Registern wurde letztmalig am 02.12.2013 durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst und keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien werden in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die durch die Suche in bibliographischen Datenbanken und in Studienregistern identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X6) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbleibende Dubletten manuell aussortiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und - sofern vorhanden - ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

Publikationen, die von beiden Reviewern als potenziell relevant erachtet worden sind, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

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 Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte analog zur in der Dossievorlage beschriebenen Methodik. Die Bewertung der Aussagekraft von eingeschlossenen Studien erfolgte separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Die nachfolgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte wurden hierzu systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-F):

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Das ITT-Prinzip wurde im Einklang mit vorausgegangenen IQWiG-Bewertungen u. a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <10 % und der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen <5 %-Punkte beträgt [9; 8; 10].

Für alle randomisierten Studien wurde das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung hat zu Folge, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Zur Bewertung eines Endpunkts wurde für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotential endpunktübergreifend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls die Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde auch das Verzerrungspotential für den Endpunkt als „hoch“ bewertet. Abweichungen davon wurden begründet.

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Nicht randomisierte Studien wurden nicht betrachtet.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards (Items 2b bis 14, CONSORT-Flow-Chart), wozu die entsprechende Checkliste [11] sowie weitere Ausführungen zu den einzelnen Items [12] herangezogen wurden.

Die Informationen zu den betrachteten Items wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. den relevanten Publikationen entnommen. Die ausführliche Darstellung findet sich in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Die Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2. anhand bestimmter Charakteristika der Studienpopulation sowie anhand der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte.

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika werden beschrieben durch:

- Alter
- Geschlecht
- Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten
- EDSS-Wert zu Studienbeginn

- Dauer seit den ersten MS-Symptomen
- Dauer seit der MS-Diagnose
- Vorangegangene MS-Therapie
- Region

Endpunkte

Zu den folgenden patientenrelevanten Endpunkten (definiert im Abschnitt 4.2.2) liegen mindestens in einer der eingeschlossenen Studien Ergebnisse vor.

- Verbesserung des Gesundheitszustands
 - Schubbezogene Endpunkte
 - Anteil Patienten mit Schüben
 - Jährliche Schubrate
 - Zeit bis zum Auftreten eines Schubes
 - Steroidbehandelte Schübe
 - Behinderungsprogression
 - Behinderungsprogression mittels EDSS
 - Behinderungsprogression mittels MSFC
 - Zeit bis zum Auftreten einer Behinderungsprogression
 - MS-bezogene Hospitalisierungen
- Verbesserung der Lebensqualität
 - Lebensqualität mittels SF-36
 - Lebensqualität mittels EQ-5D
 - Lebensqualität mittels VAS
- Verlängerung des Überlebens
 - Gesamtrate Todesfälle
- Verringerung von Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Gesamtrate schwerwiegende unerwünschter Ereignisse (SUE)
 - Therapieabbruch aufgrund UE
 - UE von besonderem Interesse

- Infektionen
- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Grippeähnliche Symptome
- Flush
- Gastrointestinale Ereignisse

Patientenrelevanz

Die Verfahrensordnung des G-BA definiert nach § 35a SGB V (Sozialgesetzbuch - Fünftes Buch) den patientenrelevanten Effekt im 5. Kapitel § 3 Absatz 1 als Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität [13].

Schubbezogene Endpunkte

RRMS ist klinisch gekennzeichnet durch unvorhersehbare akute Episoden mit neurologischer Dysfunktion, sogenannte Schübe, gefolgt von Perioden klinischer Stabilität. Ein Schub geht mit einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik einher. Für die Dauer des Schubes ist der Patient - je nach Symptomatik - in verschiedenen Bereichen stark eingeschränkt und gegebenenfalls sind zusätzliche therapeutische Maßnahmen erforderlich (z. B. Akuttherapie mit Kortikosteroiden oder stationäre Behandlung). Zudem ist die Schubsymptomatik nicht immer vollkommen reversibel, was eine Progression der Behinderung mit sich bringt. Die Reduktion der klinischen Schubhäufigkeit sowie der Schwere der Schübe ist somit das entscheidende Therapieziel [14].

Die oben aufgeführten schubbezogenen Endpunkte „Anteil Patienten mit Schüben“, „Zeit bis zum Auftreten eines Schubes“, „jährliche Schubrate“ und „steroidbehandelte Schübe“ sind patientenrelevant, weil sie die Veränderung des Gesundheitszustands und damit die Morbidität bewerten. Weiterhin wurden die erwähnten Endpunkte bereits im Rahmen des Beratungsgesprächs [1] sowie zum Teil in einer vorangegangenen Nutzenbewertung in der RRMS vom G-BA anerkannt [15].

Behinderungsprogression (gemessen mittels EDSS, MSFC)

Der Grad der Behinderung spiegelt direkt das Ausmaß der Einschränkungen eines Patienten wider. Da die Behinderung als Teil der Schubsymptomatik nicht dauerhaft bestehen muss und es dennoch in Remissionsphasen zwischen den Schüben zu subklinisch irreversiblen Gewebeschädigungen kommen kann, ist es zudem wichtig, Änderungen des Ausmaßes der Behinderung zu erfassen.

Der Endpunkt „Behinderungsprogression“ und seine Änderung ist patientenrelevant, weil er den Gesundheitszustand und damit die Morbidität bewertet. In den DMF-Studien wurde die Behinderungsprogression mittels EDSS und MSFC gemessen.

Der EDSS ist ein etabliertes Messinstrument zur Erfassung von neurologischen Einschränkungen und Behinderung [16]. Er ist bis heute weltweit der Goldstandard zur Messung der Behinderungsprogression in der MS und wird in der europäischen Leitlinie zu Wirksamkeitsstudien in der MS als Instrument empfohlen [17]. Der EDSS besteht aus Komponenten zur Bewertung der Gehfähigkeit und 7 weiteren Funktionsbereichen: visuelle Funktion, Funktion des Gehirnstamms, pyramidale Funktion, zerebellarer (Kleinhirn-) Funktion, sensorische Funktion, Darm- /Blasenfunktion und zerebrale Funktion. Die Ausprägungen umfassen die in Tabelle 4-E dargestellten EDSS-Grade:

Tabelle 4-E: EDSS-Werte und zugehörige Beschreibung

EDSS-Wert	Beschreibung
0,0	normaler neurologischer Untersuchungsbefund
1,0	keine Behinderung, geringfügige Störung in einem funktionellen System
1,5	keine Behinderung, geringfügige Störung in mehr als einem funktionellen System
2,0	leichte Behinderung in einem funktionellen System
2,5	leichte Behinderung in mehr als einem funktionellen System
3,0	mäßiggradige Behinderung in einem funktionellen System oder leichte Behinderung in drei oder vier funktionellen Systemen, aber vollständig gehfähig
3,5	mäßiggradige Behinderung in zwei funktionellen Systemen oder mäßiggradige Behinderung in einem funktionellen System und leichte Behinderung in einem oder zwei funktionellen Systemen oder leichte Behinderung in fünf funktionellen Systemen, aber voll gehfähig
4,0	gehfähig ohne Hilfe und Ruhepause mind. 500 m am Tag; während 12 Stunden aktiv trotz relativ schwerer Behinderung
4,5	gehfähig ohne Hilfe und Ruhepause mind. 300 m; ganztägig arbeitsfähig, aber mit gewissen Einschränkungen wegen relativ schwerer Behinderung
5,0	gehfähig ohne Hilfe und Ruhepause für etwa 200 m; Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivitäten zu beeinträchtigen
5,5	gehfähig ohne Hilfe und Ruhepause für etwa 100 m; Behinderung schwer genug um normale tägliche Aktivität zu verhindern
6,0	mit einseitiger oder zeitweiliger Unterstützung (Gehhilfe) ohne Ruhepause gehfähig für etwa 100 m
6,5	mit dauernder, beidseitiger Unterstützung (Gehhilfe) ohne Ruhepause gehfähig für etwa 20 m
7,0	nicht fähig, selbst mit Hilfe, mehr als 5 m zu gehen; weitgehend rollstuhlbedürftig, der aber ohne Hilfe benutzt werden kann, Transfer selbständig möglich
7,5	unfähig, mehr als ein paar Schritte zu gehen; rollstuhlbedürftig, der mit Hilfe benutzt wird, evtl. E-Rollstuhl, benötigt Hilfe beim Transfer
8,0	weitgehend auf das Bett beschränkt, kann aber auch noch im Rollstuhl sitzen; pflegt sich weitgehend selbständig mit meist gutem Gebrauch der Arme
8,5	auch während des Tages weitgehend bettlägerig; teilweise selbständige Pflege mit teilweisen Gebrauch der Arme
9,0	hilflose Bettlägerigkeit, Nahrungsaufnahme und Verständigungsvermögen erhalten
9,5	völlige Hilflosigkeit mit gestörter Nahrungsaufnahme (Schluckstörungen) und Verständigung
10	Tod durch MS

Quelle: [18]

Der MSFC ist ein kombiniertes Messinstrument bestehend aus drei Subskalen zur Erfassung von Geh-Geschwindigkeit, Funktion der oberen Extremitäten sowie der kognitiven Funktion [19; 20]:

- Geh-Geschwindigkeit (Timed 25-Foot Walk (T25FW)): Erfassung der Zeit (in Sekunden), die ein Patient benötigt, um eine 25 Fuß lange Strecke im Gehen zurückzulegen.

- Funktion der oberen Extremitäten (Nine-Hole Peg Test (9HPT)): Erfassung der Zeit (in Sekunden), die ein Patient benötigt, um neun Stifte in dazugehörige Löcher zu stecken. Der Test wird mit beiden Händen durchgeführt. Rechtshänder beginnen mit der rechten Hand, danach wird linksseitig getestet.
- Kognitive Funktion (3 Second Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT 3)): Dem Patienten werden im Abstand von drei Sekunden Ziffern vorgelesen (Ansage von Audio-Kassette oder CD), die er mit der jeweils vorher vom Band genannten Ziffer addieren soll. Die Anzahl korrekter Ergebnisse bildet den Score.

Der Gesamtscore des MSFC stellt ein wichtiges Messinstrument zur Erfassung der Behinderungsprogression im Rahmen der MS dar, da durch den EDSS alleine nicht alle Aspekte der Behinderungsprogression erfasst werden. Der EDSS sowie der MSFC wurden zur Erfassung der MS-bedingten Behinderungsprogression bereits durch das IQWiG zur Nutzenbewertung eingeschlossen [7]. Gleichermaßen werden EDSS und MSFC vom G-BA als eine „im hohen Maße etablierte Skala“ zur Messung der Behinderungsprogression anerkannt [1].

MS-bezogene Hospitalisierungen

Die in den Studien aufgetretenen Hospitalisierungen wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst. Hierdurch ergibt sich per se die Patientenrelevanz, da unerwünschte Ereignisse einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten haben.

Verbesserung der Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß IQWiG-Methodik [21] und Verfahrensordnung des G-BA [13] als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Der SF (Short-Form)-36 ist ein etablierter und validierter Fragebogen ohne Indikationsbezug, der sowohl physische als auch psychische Aspekte der Lebensqualität aus Patientensicht erfasst [22]. Er umfasst acht Bereiche: Körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Der SF-36 wurde bereits durch das IQWiG zur Nutzenbewertung herangezogen [23] und durch den G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevant anerkannt [1].

Beim EQ-5D handelt es sich um einen generischen Fragebogen, der Lebensqualität aus Patientensicht erfasst [24]. Er beinhaltet zwei Komponenten: die fünf verbal dargestellten Dimensionen (Mobilität, Selbständigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens, Schmerz/Unwohlsein, Angst/Depression) und eine VAS. Der EQ-5D wurde auch für die deutsche Bevölkerung validiert [25]. In Anlehnung an eine weitere Nutzenbewertung des IQWiG in der Indikation RRMS wird der EQ-5D daher als patientenrelevanter Endpunkt

betrachtet [7]. Der G-BA hat den EQ-5D bereits im Beratungsgespräch als patientenrelevant akzeptiert [1] sowie in einer vergleichbaren Nutzenbewertung berücksichtigt [15].

Zusätzlich wurde die Gesamteinschätzung zum Wohlbefinden des Patienten mittels VAS erfasst. Die Patienten haben hierzu eine vertikale Linie auf einer Skala zwischen 0 („schlecht“) und 100 („hervorragend“) eingezeichnet. Hierdurch erfolgt eine unmittelbare aggregierte Abbildung des Wohlbefindens in seiner Gesamtheit. Die Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfasst auch das Wohlbefinden in seiner Gesamtheit [26]. Daraus ergibt sich durch die VAS eine patientenrelevante Darstellung der Lebensqualität.

Nebenwirkungen von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse (UEs) haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind somit als patientenrelevant zu betrachten. Die Auswahl der nachfolgenden UE von besonderem Interesse ergab sich aus den Warnhinweisen bzw. besonders hervorgehobenen Risiken in den Fachinformationen der betrachteten Substanzen [5; 6]. Zu diesen gehören Flush, gastrointestinale Ereignisse, Infektionen sowie grippeähnliche Symptome und Reaktionen an der Injektionsstelle.

Validität

Schubbezogene Endpunkte

Schübe wurden in den Studien 109MS301 und 109MS302 definiert als neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die nicht in Verbindung mit Fieber oder einer Infektion stehen, mindestens 24 Stunden anhalten und durch vom untersuchenden Neurologen neu festgestellte objektive neurologische Befunde unterstützt werden. Neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die sich über Monate hin stufenweise verschlechtern haben, werden als Voranschreiten der Erkrankung und nicht als akuter Schub betrachtet. Neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die sich weniger als 30 Tage nach dem Eintreten eines Schubes (nach obiger Definition) manifestieren, werden als Auswirkungen des gleichen Schubes betrachtet.

Um die Diagnose des Schubes zu sichern, wurde jeder vom Prüfarzt objektiv festgestellte Schub durch das INEC (=Independent Neurology Evaluation Committee) überprüft. Dazu hatte das INEC Zugriff auf die Patientenakte mit Anamnese, Befunden der körperlichen Untersuchung, Vitalzeichen, Anzeichen für MS und Symptome, EDSS-Skalen, usw. Die Mitglieder des INEC waren bei der Beurteilung der Schübe bzgl. der Studienmedikation des Patienten verblindet und hatten keinen Zugriff auf MRT-Aufnahmen.

Das Vorhandensein einer genauen Definition eines Schubes und die Verblindung des INEC entsprechen den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) bzgl. der Schubausswertung im Rahmen von Wirksamkeitsstudien [17]. Somit ist von einer validen Erhebung der Schübe an sich sowie des Endpunkts „Steroidbehandelte Schübe“ auszugehen.

Behinderungsprogression (gemessen mittels EDSS, MSFC)

Der EDSS ist ein Instrument, um die Behinderungsprogression in der MS zu erfassen. Er ist bis heute weltweit der Goldstandard zur Messung der Behinderungsprogression in der MS und wird in der europäischen Leitlinie zu Wirksamkeitsstudien in der MS als Instrument empfohlen [17]. Schließlich wird der EDSS vom G-BA und IQWiG als eine in hohem Maße etablierte Skala angesehen und als valide anerkannt [1; 7]

Die EDSS-Werte wurden zu jedem regulären Untersuchungstermin sowie bei jeder Untersuchung aufgrund eines Verdachts auf das Schubauftreten erhoben. Die untersuchenden Neurologen wurden im Umgang mit der EDSS geschult.

Der EDSS erfasst weder kognitive Funktionen noch die Funktion der oberen Extremitäten. In der oben erwähnten EMA-Leitlinie [17; 27] wird daher die zusätzliche Verwendung eines weiteren Instruments, z. B. des MSFC empfohlen. Auch der MSFC ist für die Erfassung der Behinderungsprogression in der MS validiert [1; 7; 28].

Eine Behinderungsprogression mittels EDSS wurde in den Studien 109MS301 und 109MS302 wie folgt definiert:

- Anstieg um $\geq 1,0$ EDSS-Punkt (12 Wochen-Bestätigung) bei einem EDSS $\geq 1,0$ zu Studienbeginn
- Anstieg um $\geq 1,5$ EDSS-Punkte (12 Wochen-Bestätigung) bei einem EDSS = 0 zu Studienbeginn

In den Studien 109MS301 und 109MS302 hatten nur 4-7 % der Placebo bzw. DMF BID-Patienten einen EDSS-Wert zu Studienbeginn in Höhe von < 1 . Dieser geringe Anteil trägt dazu bei, dass die verwendete Definition der Behinderungsprogression als mit der EMA vergleichbar angesehen werden kann [17; 27].

MS-bezogene Hospitalisierungen

Alle Hospitalisierungen wurden als schwerwiegende UE erfasst und in die entsprechende Datenbank für UE eingetragen. Durch diese Erfassung im Rahmen der UE (die mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 13.1 erfolgte) ist die Validität der Hospitalisierungen gegeben.

Der Grund für die Hospitalisierung wurde aus dem MedDRA „preferred term“ der Hospitalisierung abgeleitet. Die Hospitalisierung wurde anschließend wie folgt kategorisiert:

- MS-Schub
- andere MS-bezogene Komplikation
- andere Gründe

Verbesserung der Lebensqualität

Der SF-36 sowie der EQ-5D sind etablierte und validierte Messinstrumente zu Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten [22; 24]. Beide sind in einer Vielzahl validierter Übersetzungen verfügbar [29; 30].

In den Studien 109MS301 und 109MS302 wurden sämtliche Erhebungen mit diesen Instrumenten nur in denjenigen Ländern durchgeführt, für die validierte Übersetzungen in der jeweiligen Landessprache des Fragebogens vorlagen [31; 32].

VAS

Eine Vielzahl Studien haben bereits gezeigt, dass eine generische VAS eine verlässliche und valide Methode darstellt, die subjektive gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten darzustellen [33-35].

Durch die in den Studien 109MS301 und 109MS302 eingesetzte VAS zur Gesamteinschätzung zum Wohlbefinden des Patienten erfolgt eine unmittelbare Abbildung der subjektiven Wahrnehmung des Wohlbefindens in einer einfachen Form. Die Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfasst auch das Wohlbefinden in seiner Gesamtheit [26]. Daher ergibt sich durch die eindeutige Bewertung in Form einer VAS die valide Darstellung der Lebensqualität.

Nebenwirkungen:

In den Studien 109MS301 und 109MS302 wurden alle UE mittels MedDRA Version 13.1 kodiert [31; 32]. Die Ergebnisse zu den UE von besonderem Interesse beruhen auf einzelnen MedDRA-Preferred-Terms bzw. System Organ Classes (SOC).

Trotz der Tatsache, dass grippeähnliche Symptome sehr unspezifisch sind und für eine Reihe von Erkrankungen infrage kommen können, ist im Umfeld einer MS-Studie davon auszugehen, dass die Endpunkterheber diese entsprechend beurteilen, da sie bekannte UEs von Interferonen sind. Insgesamt wird die oben beschriebene Erhebung über MedDRA als hinreichend spezifisch und sensitiv für das Auftreten des jeweiligen UE angesehen [7].

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 Effekten⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Die vorliegenden Studien werden, sofern dies inhaltlich und methodisch sinnvoll erscheint, mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Die Meta-Analysen werden auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird durchgeführt.

Für die statistische Auswertung werden vor allem Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet.

Sollten die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung nicht vorliegen, werden diese eigenständig berechnet oder näherungsweise bestimmt: Die fehlende SD wird aus dem SE und dem Stichprobenumfang (Zahl der Patienten in der Auswertung N) berechnet: $SD = SE \cdot \sqrt{N}$; der fehlende SE wird aus dem 95%-Konfidenzintervall berechnet: $SE = (\text{oberer Grenzwert} - \text{unterer Grenzwert}) / \text{Quantil}$ der z-Verteilung.

Bei kontinuierlichen Variablen wurde Hedges' g als Effektmaß eingesetzt. Bei dichotomen Variablen werden die Meta-Analysen über dem prospektiven Design entsprechende Effektmaße (relative Risiken, Odds Ratios, Rate Ratios, HRs) durchgeführt.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden zusammenfassend mittels Forest Plots dargestellt. Daraufhin wird die Heterogenität der Studienergebnisse anhand des statistischen Testes auf Vorliegen von Heterogenität eingeschätzt. Bei einem p-Wert der Q-Statistik $< 0,2$ wird in der Regel auf die Darstellung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts verzichtet. Gegebenenfalls wird bei deutlichen und gleichgerichteten Effekten von einzelnen Studien gleichwohl ein gemeinsamer Effektschätzer berechnet.

Für den Fall, dass in keiner der betrachteten Studien in einer der Behandlungsgruppen Ereignisse auftraten, wird auf eine Meta-Analyse verzichtet.

Es wird untersucht, durch welche Faktoren (methodische und klinische) eine eventuelle Heterogenität verursacht werden könnte.

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.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bei den Meta-Analysen wird die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ verwendet, sofern sich die Studien diesbezüglich unterscheiden und dies möglich ist.

In den Studien 109MS301 und 109MS302 wurden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte „Anteil Patienten mit Schüben“, „Jährliche Schubrate“ sowie „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ durchgeführt, um die Robustheit der Studienergebnisse bzgl. dieser wichtigen Endpunkte zu prüfen.

Anteil Patienten mit Schüben

Drei Sensitivitätsanalysen wurden mittels logistischer Regression durchgeführt:

- Patienten ohne bekannten Schubstatus wurden als Patienten mit Schub gewertet, wenn sie die Studie oder Medikation wegen Schüben, mangelnder Wirksamkeit, Krankheitsprogression abgebrochen oder die MS-Medikation gewechselt haben
- Patienten ohne bekannten Schubstatus wurden als Patienten mit Schub gewertet. Es wurden für diese Analyse jedoch nur Patienten berücksichtigt, die die Studie vollständig beendet haben.
- Patienten mit unbestätigten Schüben wurden als Patienten mit Schub gewertet

Weiterhin wurden Sensitivitätsanalysen mittels proportionalem Cox Hazard Modell durchgeführt, mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass

- objektive Schübe (im Studienzentrum durch den Neurologen festgestellt) mit betrachtet wurden
- nur bestätigte Schübe betrachtet wurden, aber auch solche die vor und nach einem Wechsel der MS-Medikation auftraten
- alle Schübe, die auf den Patientenerhebungsbögen erfasst wurden, betrachtet wurden
- die Per-Protokoll-Population betrachtet wurde
- 23 Patienten ausgeschlossen wurden, in deren Studienzentren eine Verletzung der Grundsätze der guten klinischen Praxis auftrat (nur Studie 109MS301).

Jährliche Schubrate

In beiden Studien wurden für diesen Endpunkt mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die auf dem gleichen statistischen Modell beruhten, jedoch mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass

- objektive Schübe (im Studienzentrum durch den Neurologen festgestellt) mit betrachtet wurden
- bestätigte Schübe betrachtet wurden, aber auch solche, die nach einem Wechsel der MS-Medikation auftraten
- alle Schübe, die auf den Patientenerhebungsbögen erfasst wurden bevor eine alternative MS-Medikation gestartet wurde, betrachtet wurden
- die Per-Protokoll-Population betrachtet wurde
- 23 Patienten ausgeschlossen wurden, in deren Studienzentren eine Verletzung der Grundsätze der guten klinischen Praxis auftrat (nur Studie 109MS301)

Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)

In beiden Studien wurden für diesen Endpunkt mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die auf dem gleichen statistischen Modell beruhen, jedoch mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass

- Per-Protokoll-Patienten ausgewertet wurden, für die ein EDSS-Wert zu Studienbeginn vorlag
- 23 Patienten ausgeschlossen wurden, in deren Studienzentren eine Verletzung der Grundsätze der guten klinischen Praxis auftrat (nur Studie 109MS301).
- die Bestätigung der Behinderungsprogression nach 24 Wochen erfolgte (siehe separater Endpunkt unter Abschnitt 4.3.1.3.5)
- die Progression der Behinderung ohne einen aufgetretenen Schub beginnen und bestätigt werden musste
- in der Zeit zwischen Beginn und Bestätigung der Progression kein Schub auftreten durfte

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden bei den entsprechenden Endpunktdarstellungen kurz berichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen

Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

A priori geplante Subgruppenanalysen in den Studien 109MS301 und 109MS302

In den Studien 109MS301 und 109MS302 wurden die folgenden a priori geplanten Subgruppenanalysen durchgeführt [31; 32]:

- EDSS zu Studienbeginn (EDSS \leq 2,0 vs. EDSS $>$ 2,0)
- Alter zu Studienbeginn ($<$ 40 vs. \geq 40 Jahre)
- Geschlecht
- Region
- Gewicht zu Studienbeginn (in Quartilen: \leq 58 kg, $>$ 58 bis 68 kg, $>$ 68 bis 81 kg, $>$ 81 kg))
- Anzahl der Schübe (\leq 1 und \geq 2) in den 12 Monaten vor Studienbeginn

- McDonald-Kriterien zu Studienbeginn (1 vs. 2, 3 und 4)
- Medikamentöse Vorbehandlung der MS (Ja vs. Nein)
- MRT-Kohorte (Ja vs. Nein)
- Gd (Gadolinium)-anreichernde Läsionen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden; nur MRT-Kohorte)
- Größe der T2-hyperintensiven Läsionen zu Studienbeginn (> vs. < Median; nur MRT-Kohorte)

Die Wahl der Trennpunkte für klinische Subgruppenmerkmale erfolgte im Einklang mit veröffentlichten, vergleichbaren, vorangegangenen Phase-III-Studien in der MS.

Die einzelnen Länder in der Subgruppe Region wurden zum einen aufgrund ihrer geographischen Lage und zum anderen aufgrund der unterschiedlichen Ausgestaltung der Gesundheitssysteme und dem Zugang hierzu gruppiert. Die Regionen wurden wie folgt definiert:

- Region 1: Vereinigte Staaten von Amerika
- Region 2: Westeuropäische Länder (einschließlich Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Niederlande, Schweiz, Vereinigtes Königreich) sowie Australien, Kanada, Neuseeland, Israel und Südafrika
- Region 3: osteuropäische Länder (einschließlich Bosnien und Herzegowina, Kroatien, Tschechische Republik, Polen, Moldawien, Rumänien, Serbien, Slowakei, Mazedonien und Ukraine) sowie Indien, Guatemala und Mexiko

Die Subgruppenanalyse erfolgte für die folgenden Endpunkte:

- Anteil Patienten mit Schüben
- Jährliche Schubrate
- Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)

Für die tertiären Endpunkte, die in den Studien untersucht wurden, z.B. Lebensqualität oder Hospitalisierung, wurden keine Subgruppenanalysen präspezifiziert und durchgeführt. Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen handelt es sich um a priori identifizierte potentielle Einflussfaktoren. Weitere untersuchte Endpunkte wurden nicht in Subgruppenanalysen dargestellt: Für die Lebensqualität ist die Interpretation von Subgruppenanalysen bei bereits bestehender größerer interindividueller Variabilität umstritten. Valide Analysen würden eine

deutlich größere Patientenzahl erfordern. Ebenso ist die Sicherheitspopulation immer ‚in toto‘ ausgewertet worden bzw. entsprechend der bereits dargestellt präspezifizierten Subgruppen. Weitere ‚post hoc‘ Auswertungen erschienen auf Basis der Literatur nicht angebracht.

Die Prüfung von Effektmodifikatoren erfolgt anhand von Interaktionstermen aus bestehenden Regressionsanalysen. Liegen solche Regressionsanalysen nicht vor, werden die Ergebnisse für die Subgruppen aus mehreren Studien mittels einer Meta-Analyse zusammengefasst. Die Heterogenität zwischen den Subgruppen der Studien wird mittels Cochran’s Q Test überprüft (Heterogenitäts- bzw. Interaktionstest).

Zur Einschätzung der Effektmodifikation eines Subgruppenmerkmals bzgl. eines bestimmten Endpunkts werden die folgenden Schwellenwerte für den p-Wert der Q-Statistik verwendet:

- $p(Q) < 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation
- $0,05 < p(Q) < 0,20$ als „Hinweis“ auf eine Effektmodifikation [21]

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

⁸ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D’Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

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

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

Aufgrund des Fehlens von direkten vergleichenden Studien zwischen DMF und IFN β -1a, 44 μ g, s.c. wurden adjustierte indirekte Vergleiche (Mixed Treatment Comparison, MTC) für die Bewertung des Zusatznutzens durchgeführt.

¹² B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

Ein MTC erlaubt den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapieoptionen. Hierdurch kann gerade in Forschungsfeldern, in denen viele Therapieoptionen miteinander konkurrieren, eine Rangfolge hinsichtlich der Wirksamkeit der Alternativen erstellt werden. Weiterhin kann über den Einschluss aller zu einem Therapievergleich zur Verfügung stehenden RCT eine präzisere Schätzung des Gesamteffektes unter vollständiger Berücksichtigung der relevanten Evidenz erfolgen [36]. Der verwendete Brückenkomparator ist Placebo, da Placebo in den verwendeten Netzwerken der gemeinsame Vergleich ist.

Die im Weiteren beschriebene Methodik des MTC stellt einen zusammenfassenden Auszug aus den beigelegten Unterlagen zum MTC dar, denen weitere Details entnommen werden können:

- Ergebnisbericht [37]
- Statistischer Analyseplan [38]
- Datentabellen [39]
- Ergebnistabellen des MTC [40]
- Ergebnisse der Prüfung auf Heterogenität [41]

Die Informationen aus den identifizierten RCT zu Firstlinetherapien in RRMS wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Diese Synthese und Analyse beinhalteten sowohl eine biometrische Zusammenfassung von Daten, als auch eine Auswertung von Wirkstoffnetzwerken über adjustierte indirekte Vergleiche.

Die MTC-Analyse wurde unter Verwendung von SAS, Version 9.3 (SAS Institute Corporation, NC, USA) durchgeführt.

Es wurde grundsätzlich von Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes ausgegangen. Als Inkonsistenz wurde 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.

Konsistenzprüfung

Zur Konsistenzprüfung erfolgte ein qualitativer Vergleich der Größe und Richtung der Effektschätzer für DMF vs. Placebo bzw. DMF vs. GA aus den Studien 109MS301 und 109MS302 mit dem entsprechenden Vergleich aus dem Netzwerk.

Meta-Analysen und MTC

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien wurden bei ausreichend vorliegenden Daten meta-analytisch zusammengefasst. Die Meta-Analysen wurden mit der *metan*-Prozedur unter

STATA[®] durchgeführt. Weitere Angaben finden sich in der Beschreibung der *metan*-Prozedur [42].

PROC GLIMMIX wurde zur Berechnung der multiplen logistischen Regression verwendet [43].

Modelle

Je nach Verteilung der Endpunkte (Poisson, binomial, kontinuierlich) wurden unterschiedliche Modelle herangezogen:

Poisson-verteilte Endpunkte

Der Endpunkt „Jährliche Schubrate“ wurde berechnet aus der Gesamtzahl der beobachteten Schübe eines Studienarms und der Gesamtzahl der Personenjahre eines Studienarms¹⁴.

Eine mixed Poisson-Regression wurde für jeden Poisson-verteilten Endpunkt aufgesetzt. i steht dabei für die jeweilige Studie (zufälliger Effekt) und j für die Behandlung (fixer Effekt). Eine allgemeingültige Version des Modells lautet:

$$Y_{ij} \sim \text{Poisson}(n_{ij}, p_{ij}),$$

$$\log(p_{ij}) = t_j + s_i$$

wobei Y_{ij} für die Anzahl der Ereignisse und n_{ij} die Expositionszeit der Patienten in der Studie i mit Behandlung j steht. p_{ij} beschreibt die Ereigniswahrscheinlichkeit in einer Studie i mit Behandlung j .

Es wurde angenommen, dass der zufällige Effekt s_i einer Normalverteilung folgt und t_j der Logarithmus der Gesamtinzidenz für Behandlung j ist.

Folgender Programmcode (PROC GLIMMIX) wurde verwendet (Relapse=Gesamtzahl Ereignisse; $\text{logpy}=\log(\text{Gesamtzahl der Personenjahre für die jeweilige Studie/Behandlungsarm})$):

```
proc glimmix data = ARR_data;
class treatment study;
model Relapse = treatment / noint distribution = poisson offset=logpy solution;
random intercept / subject = study solution;
```

¹⁴ Durch die manuelle Berechnung der Schubraten entstehen für die DMF-Studien unterschiedliche Werte im Vergleich zu den Werten in Abschnitt 4.3.1.3.2, die den adjustierten Schubraten entsprechen. Die erneute Berechnung aus der Gesamtzahl der Schübe und den Personenjahren wurde zwecks der Vergleichbarkeit mit Ergebnissen anderer Studien im MTC durchgeführt.


```
estimate "trt-a vs trt-b" trt 1 - 1 0 0 ... / exp cl;
```

Binomial-verteilte Endpunkte

Alle dichotomen Endpunkte wurden aus der Gesamtzahl der Patienten mit Ereignis in einer Behandlungsgruppe sowie der Gesamtzahl der Patienten, die in diese Gruppe randomisiert wurden, berechnet.

Für jeden dichotomen Endpunkt wurde ein „mixed log-binomial“-Modell aufgesetzt. i steht dabei für die jeweilige Studie (zufälliger Effekt) und j für die Behandlung (fixer Effekt). Eine allgemeingültige Version des Modells lautet:

$$Y_{ij} \sim \text{binomial}(n_{ij}, p_{ij}),$$

$$\log(p_{ij}) = t_j + s_i$$

wobei Y_{ij} für die Anzahl der Patienten mit Ereignis und n_{ij} die Gesamtzahl der Patienten in der Studie i mit Behandlung j steht. p_{ij} beschreibt die Ereigniswahrscheinlichkeit in einer Studie i mit Behandlung j .

Es wurde angenommen, dass der zufällige Effekt s_i einer Normalverteilung folgt und t_j der Logarithmus der gesamten Ereigniswahrscheinlichkeit für Behandlung j ist.

Folgender Programmcode (PROC GLIMMIX) wurde verwendet (r =Anzahl Patienten mit Ereignis; n =Gesamtzahl Patienten für die jeweilige Studie/Behandlungsarm):

```
proc glimmix data = CDP_data;
class treatment study;
model r/n = treatment / noint link = log solution cl;
random intercept / subject = study solution;
estimate "trt-a vs trt-b" trt 1 - 1 0 0 ... / exp cl;
```

Kontinuierlich-verteilte Endpunkte

Eine allgemeingültige Version des Modells zur Berechnung kontinuierlicher Endpunkte wird nachfolgend dargestellt. i steht dabei für die jeweilige Studie und j für die Behandlung. Eine allgemeingültige Version des Modells lautet:

$$Y_{ij} = t_j + s_i$$

wobei Y_{ij} für die mittlere Änderung des EDSS-Wertes seit Studienbeginn in Studie i unter Behandlung j steht.

Es wurde angenommen, dass der zufällige Effekt ϵ_i einer Normalverteilung folgt (Mittelwert von 0 und unbekannte Varianz) und t_j für die mittlere Änderung des EDSS-Wertes seit Studienbeginn unter Behandlung j steht.

Folgender Programmcode (PROC GLIMMIX) wurde verwendet

```
proc glimmix data = EDSS;
class treatment Study;
model mean = treatment / dist= normal solution;
random intercept / subject=Study solution;
estimate "trt-a vs trt-b" trt 1 - 1 0 0 ... ;
run;
```

Prüfung der Heterogenität

Um die in den MTC eingeschlossenen Studien auf Heterogenität hin zu überprüfen, wurden zunächst die Charakteristika der Studienpopulationen qualitativ miteinander verglichen (z. B. Krankheitsaktivität und Vorbehandlung) und explorativ analysiert. Es wurden die Studienarme jeder Studie miteinander verglichen. Ebenso wurden identische Studienarme unterschiedlicher Studien zusammengefasst und auf die gleiche Weise verglichen.

In einem weiteren Schritt wurden Korrelations- und Regressionsanalysen durchgeführt, um den Einfluss von demographischen und klinischen Patientencharakteristika auf das MTC-Ergebnis zu quantifizieren [41].

Imputationsmethoden

Fehlende Werte in Studien wurden (sofern zur weiteren Berechnung benötigt) in Anlehnung an die Methoden des IQWiG berechnet [37].

Ergebnisdarstellung

In das MTC-Netzwerk wurden alle RCT zu IFN β -1a und -1b sowie GA eingeschlossen, die durch systematische Recherchen identifiziert wurden und den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Die verfügbaren Daten zu den einzelnen Endpunkten wurden extrahiert und weiter aufbereitet.

Es wurden adjustierte indirekte Vergleiche für DMF vs. jedes der betrachteten Basistherapeutika durchgeführt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden nur die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von DMF vs. dessen zweckmäßige Vergleichstherapie IFN β -1a, 44 μ g, s.c. dargestellt.

Für die in den DMF-Studien erhobenen und patientenrelevanten Endpunkte, für die keine Ergebnisse für IFN β -1a, 44 μ g, s.c. aus den eingeschlossenen Studien vorliegen, wurden keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen sollten durchgeführt werden, sofern hierfür relevante Daten für IFN β -1a, 44 μ g, s.c. aus den eingeschlossenen Studien zur Verfügung stehen.

Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen wurden im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs nicht durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
C-1900	nein	ja	abgeschlossen	48 Wochen	Wochen 0- 24: <ul style="list-style-type: none"> • DMF 120 mg täglich • DMF 120 mg 3 mal täglich • DMF 240 mg 3 mal täglich • Placebo Wochen 25-48: <ul style="list-style-type: none"> • Placebo-Patienten wechseln auf DMF 240 mg 3 mal täglich, übrige Arme bleiben gleich
109MS301	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • DMF 240 mg 2 mal täglich • DMF 240 mg 3 mal täglich • Placebo
109MS302	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • DMF 240 mg 2 mal täglich • DMF 240 mg 3 mal täglich • GA 20 mg s.c. täglich • Placebo
109MS303	nein	ja	laufend	5 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • DMF 240 mg 2 mal täglich • DMF 240 mg 3 mal

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					täglich
109MS305	nein	ja	laufend	7 oder 10 Monate	<ul style="list-style-type: none"> DMF 240 mg 2 mal täglich Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienliste hat den Stand vom 07.01.2014. Zu diesem Datum wurde die Recherche nach RCT zum bewerteten Arzneimittel in Studienregistern durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche wurde zu einem späteren Zeitpunkt, am 16.01.2014 durchgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C-1900	<ul style="list-style-type: none"> Einschlussgrund E2 (vgl. Tabelle 4-C) nicht erfüllt; Dosierung nicht gemäß deutscher Zulassung Einschlussgrund E6 (vgl. Tabelle 4-C) nicht erfüllt; zu kurze Studiendauer
109MS303	<ul style="list-style-type: none"> Einschlussgrund E3 (vgl. Tabelle 4-C) nicht erfüllt; falsche Vergleichstherapie
109MS305	<ul style="list-style-type: none"> Einschlussgrund E6 (vgl. Tabelle 4-C) nicht erfüllt; zu kurze Studiendauer

Es liegen zwei Studien zu DMF - 109MS301 und 109MS302 - vor, die den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für diese Nutzenbewertung entsprechen. Allerdings wurde DMF in diesen Studien nicht direkt mit IFN β -1a, 44 μ g, s.c. verglichen. Die genannten DMF-Studien werden daher für den indirekten Vergleich vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. berücksichtigt.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

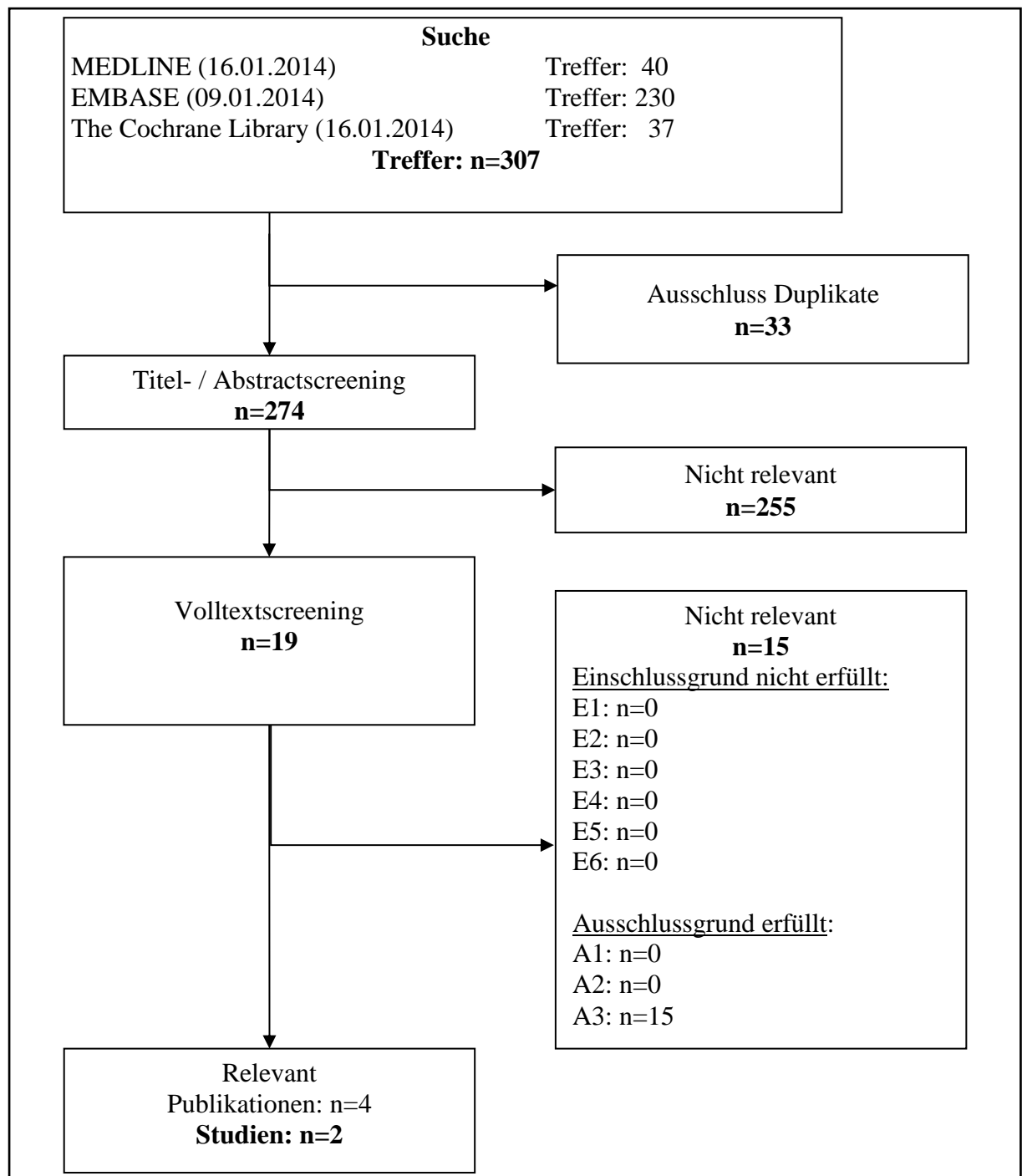


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden 4 Publikationen zu zwei Studien zu DMF - 109MS301 und 109MS302 - gefunden, die den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für diese Nutzenbewertung entsprechen.

Davon waren 2 Publikationen in Fachzeitschriften und 2 bezogen sich auf die Registereinträge der beiden Studien bei clinicaltrials.gov.

[44] Gold et al. *New England Journal of Medicine*, 367, 1098-1107.

[45] Fox et al. *New England Journal of Medicine*, 367, 1087-1097.

[46] Efficacy and Safety of Oral BG00012 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *ClinicalTrials Gov, National Institutes of Health* [<http://www.clinicaltrials.gov>] [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/748/CN-00774748/frame.html>.

[47] Efficacy and Safety Study of Oral BG00012 With Active Reference in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *ClinicalTrials Gov, National Institutes of Health* [<http://www.clinicaltrials.gov>] [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/762/CN-00774762/frame.html>.

DMF wurde in diesen Studien nicht direkt mit IFN β -1a, 44 μ g, s.c. verglichen. Die genannten DMF-Studien werden daher für den indirekten Vergleich vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. berücksichtigt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) 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 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
109MS301	<ul style="list-style-type: none"> Clinicaltrials.gov [46] ICTRP Search Portal [48] 	ja	ja Publikation Gold et al. [44]	abgeschlossen
109MS302	<ul style="list-style-type: none"> Clinicaltrials.gov [47] ICTRP Search Portal [49] 	ja	ja Publikation Fox et al. [45]	abgeschlossen

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

Es liegen zwei Studien zu DMF - 109MS301 und 109MS302 - vor, die den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für diese Nutzenbewertung entsprechen. Allerdings wurde DMF in diesen Studien nicht direkt mit IFN β -1a, 44 μ g, s.c. verglichen. Die genannten DMF-Studien werden daher für den indirekten Vergleich vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. berücksichtigt.

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

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 02.12.2013 durchgeführt und bildet den Stand der Studienliste ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
109MS301	ja	ja	nein	ja [31]	ja [46; 48]	ja [44]
109MS302	ja	ja	nein	ja [32]	ja [47; 49]	ja [45]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Es liegen zwei Studien zu DMF - 109MS301 und 109MS302 - vor, die den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für diese Nutzenbewertung entsprechen. Allerdings wurde DMF in diesen Studien nicht direkt mit IFN β -1a, 44 μ g, s.c. verglichen. Die genannten DMF-Studien werden daher für den indirekten Vergleich vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. berücksichtigt.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
109MS301	RCT, multizentrisch, doppelblind, Placebokontrolliert, parallel	<ul style="list-style-type: none"> Alter zwischen 18 und 55 bestätigte MS nach McDonald-Kriterien 1-4 EDSS zu Studienbeginn zwischen 0,0 und 5,0 schubförmig-remittierender Krankheitsverlauf 	Placebo (n = 410) DMF BID (n = 411) DMF TID (n = 416)	Behandlungsdauer: 96 Wochen; Nachbeobachtung bis Woche 100	198 Studienzentren in 28 Ländern weltweit 03/2007 - 02/2011	<ul style="list-style-type: none"> Schübe¹⁵ Behinderungsprogression gesundheitsbezogene Lebensqualität unerwünschte Ereignisse
109MS302	RCT, multizentrisch, Placebokontrolliert, parallel mit Referenzwirkstoff (GA)	<ul style="list-style-type: none"> Alter zwischen 18 und 55 bestätigte MS nach McDonald-Kriterien 1-4 EDSS zu Studienbeginn zwischen 0,0 und 5,0 schubförmig-remittierender Krankheitsverlauf 	Placebo (n = 363) DMF BID (n = 362) DMF TID (n = 345) GA (n = 360)	Behandlungsdauer: 96 Wochen; Nachbeobachtung bis Woche 100	200 Studienzentren in 28 Ländern weltweit 07/2007 – 08/2011	<ul style="list-style-type: none"> Schübe¹⁶ Behinderungsprogression gesundheitsbezogene Lebensqualität unerwünschte Ereignisse

BID: 2 mal täglich; DMF: Dimethylfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; GA: Glatirameracetat; MRT: Magnetresonanztomographie; RCT:

¹⁵ Die Patientenzahl wurde im Hinblick auf den primären Endpunkt der Studie „Anteil Patienten mit Schüben“ geplant.

¹⁶ Die Patientenzahl wurde im Hinblick auf den primären Endpunkt der Studie „Jährliche Schubrate“ geplant.

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

randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; TID: 3 mal täglich

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dimethylfumarat, 240 mg, 2 mal täglich	Dimethylfumarat, 240 mg, 3 mal täglich ¹⁷	Placebo	Glatirameracetat, 20 mg, 1 mal täglich	Angaben zur Behandlung
109MS301	2 mal täglich 240 mg DMF (2 mal täglich 2 Kapseln zu 120 mg) + 1 mal täglich 2 Kapseln Placebo	3 mal täglich 240 mg DMF (3 mal täglich 2 Kapseln zu 120 mg)	3 mal täglich 2 Kapseln Placebo	-	In der ersten Woche erhielten die Patienten jeder Behandlungsgruppe morgens, mittags und abends jeweils nur eine Kapsel. In den weiteren Wochen erfolgte die Medikation wie links beschrieben.
109MS302	2 mal täglich 240 mg DMF (2 mal täglich 2 Kapseln zu 120 mg) + 1 mal täglich 2 Kapseln Placebo	3 mal täglich 240 mg DMF (3 mal täglich 2 Kapseln zu 120 mg)	3 mal täglich 2 Kapseln Placebo	1 mal täglich 20 mg GA s.c.	In der ersten Woche erhielten die Patienten jeder Behandlungsgruppe morgens, mittags und abends jeweils nur eine Kapsel. Für GA erfolgte keine Aufdosierung. In den weiteren Wochen erfolgte die Medikation für DMF und Placebo wie links beschrieben.
DMF: Dimethylfumarat					

¹⁷ Der Therapiearm DMF, 240 mg, 3 mal täglich wird in dieser Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet, da diese Dosierung nicht der deutschen Zulassung entspricht.
Dimethylfumarat (Tecfidera®)

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N [#]	Alter (Jahre (SD))	Geschlecht w / m (%)	Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten (MW (SD))	EDSS-Wert zu Studienbeginn (MW (SD))	Dauer seit den ersten MS-Symptomen (Jahre; MW (SD))	Dauer seit der MS-Diagnose (Jahre; MW (SD))	Vorangegangene MS-Therapie (%)	Region (%)
109MS301*									
DMF BID	411	38,1 (9,11)	296 (72 %) / 114 (28 %)	1,3 (0,67)	2,40 (1,290)	8,5 (6,79)	5,6 (5,39)	ja: 54 nein: 46	Region 1: 65 (16) Region 2: 174 (42) Region 3: 171 (42)
Placebo	410	38,5 (9,14)	306 (75 %) / 102 (25 %)	1,3 (0,67)	2,48 (1,241)	8,5 (6,84)	5,8 (5,78)	ja: 56 nein: 44	Region 1: 64 (16) Region 2: 172 (42) Region 3: 172 (42)
109MS302^									
DMF BID	362	37,8 (9,35)	245 (68 %) / 114 (32 %)	1,3 (0,63)	2,56 (1,202)	8,2 (6,89)	4,9 (5,11)	ja: 41 nein: 59	Region 1: 65 (18) Region 2: 55 (15) Region 3: 239 (67)
Placebo	363	36,9 (9,24)	251 (69 %) / 112 (31 %)	1,4 (0,80)	2,59 (1,170)	7,6 (5,98)	4,8 (5,01)	ja: 40 nein: 60	Region 1: 73 (20) Region 2: 55 (15) Region 3: 235

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

Studie Gruppe	N [#]	Alter (Jahre (SD))	Geschlecht w / m (%)	Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten (MW (SD))	EDSS-Wert zu Studienbeginn (MW (SD))	Dauer seit den ersten MS-Symptomen (Jahre; MW (SD))	Dauer seit der MS-Diagnose (Jahre; MW (SD))	Vorangegangene MS-Therapie (%)	Region (%)
									(65)
GA	360	36,7 (9,06)	247 (71 %) / 103 (29 %)	1,4 (0,64)	2,57 (1,223)	7,1 (5,92)	4,4 (4,70)	ja: 40 nein: 60	Region 1: 66 (19) Region 2: 50 (14) Region 3: 234 (67)

[#] alle Angaben beziehen sich auf die Anzahl randomisierter Patienten.

* alle Angaben beziehen sich auf die ITT-Population mit 410 und 408 Patienten in den Armen DMF BID und Placebo.

[^] alle Angaben beziehen sich auf die ITT-Population mit 359, 363 und 350 Patienten in den Armen DMF BID, Placebo und GA.

BID: 2 mal täglich; DMF: Dimethylfumarat; GA: Glatirameracetat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Zu Studie 109MS301: Region 1: USA; Region 2: Westeuropäische Länder (Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Niederlande, Schweiz, UK) sowie Australien, Kanada, Neuseeland, Israel und Südafrika; Region 3: Osteuropäische Länder (Bosnien und Herzegowina, Kroatien, Tschechien, Polen, Moldawien, Rumänien, Serbien, Slowakei, Mazedonien und Ukraine) sowie Indien, Guatemala und Mexiko.

Zu Studie 109MS302: Region 1: USA (einschließlich Puerto Rico); Region 2: Westeuropäische Länder (Belgien, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland und Spanien) sowie Kanada, Costa Rica, Israel und Neuseeland; Region 3: Osteuropäische Länder (einschließlich Belarus, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Kroatien, Tschechische Republik, Estland, Lettland, Mazedonien, Moldawien, Polen, Rumänien, Serbien, Slowakei und Ukraine) sowie Indien und Mexiko.

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

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

109MS301

Die Studie 109MS301 (DEFINE) war eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, Placebokontrollierte Phase-III-Studie. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungen von DMF im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit RRMS.

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen 18 und 55 Jahre alt waren, eine bestätigte MS-Diagnose (McDonald-Kriterien 1-4), einen EDSS-Wert zu Studienbeginn zwischen 0,0 und 5,0 (beide inklusive) sowie einen schubförmigen Verlauf der MS aufwiesen. Weiterhin mussten die Patienten 12 Monate vor der Randomisierung mindestens einen Schub erlitten haben, einschließlich einer mit der Diagnose einer MS konsistenten auf dem Gehirn-MRT, oder es musste mindestens 1 Gd-anreichernde Läsion auf einem innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung durchgeführten Gehirn-MRT nachweisbar sein.

Patienten wurden ausgeschlossen, wenn eine andere Form der MS vorlag (PPMS, SPMS, progressiv schubförmige MS) oder innerhalb von 50 Tagen vor Randomisierung beim Patienten ein Schub auftrat und/oder er sich von einem anderen Schub nicht erholt hat. Die folgenden Vorbehandlungen führten ebenso zum Ausschluss aus der Studie: Fumaderm, DMF, vollständige lymphatische Bestrahlung, Cladribin, Impfung mit T-Zellen (-Rezeptoren), monoklonale Antikörper (außer Natalizumab); Mitoxantron oder Cyclophosphamid (innerhalb eines Jahres vor Randomisierung); Cyclosporin, Azathioprin, Methotrexat, Natalizumab, Mycophenolat-Mofetil, intravenöse Immunglobuline, Plasmapherese oder Zytapherese (innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung); IFN α , IFN β oder GA (innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung).

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die folgenden Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1 randomisiert:

- DMF, 240 mg, oral, 2 mal täglich
- DMF, 240 mg, oral, 3 mal täglich
- Placebo, oral, 3 mal täglich

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 1.237 Patienten, die weltweit in 198 Studienzentren in 28 Ländern behandelt wurden. Es wurden 410 Patienten in die Placebo-Gruppe, 411 Patienten in die DMF BID-Gruppe und 416 Patienten in die DMF TID Gruppe randomisiert.

In der ITT-Population betrug der Anteil weiblicher Patienten 74 %. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 38,5 Jahre, wobei 52 % der Patienten jünger als 40 Jahre waren. 79 % der Patienten waren weiß. Der mittlere EDSS-Wert zu Studienbeginn betrug 2,42 und 48 % hatten einen EDSS-Wert größer als 2,0. Die mittlere Anzahl an Schüben in den 12 Monaten vor Studienbeginn betrug 1,3, wobei 24 % der Patienten zwei Schübe und 5 % mindestens drei Schübe erlebten. Vor Studienbeginn erhielten 41 % der Patienten eine für die Behandlung der MS zugelassene verlaufsmodifizierende Therapie (z. B. IFN β , GA oder Natalizumab) und 55 % erhielten mindestens eine Therapie zur Behandlung der MS, einschließlich nicht für die Behandlung der MS zugelassener Therapien.

Die verblindete Behandlungsphase umfasste 96 Wochen. Behandelnde¹⁸ und untersuchende¹⁹ Neurologen konnten ihren Aufgabenbereich nicht wechseln. Weiterhin wurden Schübe durch ein unabhängiges Komitee (INEC) bewertet, um verblindete, unverzerrte und konsistente Ergebnisse zu erhalten.

Neue oder sich verschlechternde neurologische Symptome in Form von bestätigten Schüben konnten nach Ermessen des behandelnden Neurologen und einer Beurteilung durch den untersuchenden Neurologen im Verlauf der Studie mit intravenösem Methylprednisolon behandelt werden. Während der Steroidbehandlung wurde die Behandlung der Patienten mit der zugewiesenen Studienmedikation fortgesetzt.

Den Patienten wurde nach 48-wöchiger verblindeter Behandlung und einem bestätigten Schub nach Behandlungswoche 24 bzw. jederzeit nach einer bestätigten Behinderungsprogression folgende Alternativen unterbreitet:

- Verbleib in der Studie bei fortgesetzter verblindeter Studienmedikation
- Abbruch der verblindeten Studienmedikation, Behandlung mit der lokal üblichen und unverblindeten alternativen MS-Medikation und Verbleib in der Studie bei fortgesetzten Kontrolluntersuchungen. Es erfolgt keine Entblindung der ursprünglichen Studienmedikation
- Abbruch der verblindeten Studienmedikation, keine unverblindete alternative MS-Medikation und Verbleib in der Studie bei fortgesetzten Kontrolluntersuchungen. Es erfolgt keine Entblindung der ursprünglichen Studienmedikation

Die alternativen MS-Medikationen umfassten mindestens Methotrexat, GA, Mycophenolat-Mofetil, Azathioprin, Natalizumab und IFN β . Im Laufe der Studie wechselten 8 % der Patienten auf eine alternative MS-Medikation (13 % der Placebo-Patienten, 6 % der DMF BID-Patienten, 5 % der DMF TID-Patienten).

¹⁸ Behandelnde Neurologen waren für die allgemeine neurologische Versorgung sowie die Bewertung und Behandlung von unerwünschten Ereignissen und Schüben zuständig. Des Weiteren oblag den behandelnden Neurologen auf der Basis von Laborparametern die Entscheidung über eine vorläufige oder vollständige Absetzung der Studienmedikation.

¹⁹ Untersuchende Neurologen stellten den Grad der Behinderung anhand von EDSS fest.

Primärer Endpunkt war der Vergleich von DMF vs. Placebo bzgl. der Reduktion des Anteils Patienten mit Schüben nach zwei Jahren. Sekundäre Endpunkte umfassten die jährliche Schubrate, die Behinderungsprogression bestimmt mittels EDSS sowie die Erfassung von Läsionen mittels MRT. Tertiäre Endpunkte umfassten im Wesentlichen die Sicherheit und Verträglichkeit von DMF und die Messung der Lebensqualität mittels SF-36, EQ-5D sowie VAS.

Für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden außerdem Subgruppenanalysen bzgl. EDSS-Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Region, Gewicht, Anzahl vorangegangener Schübe, McDonald-Kriterien zu Studienbeginn, vorangegangener MS-Behandlung und diverser MRT-Messungen durchgeführt.

Der primäre Endpunkt („Anteil Patienten mit Schüben“) wurde auf Basis eines Cox Proportional Hazards Modells analysiert, das um die Faktoren „Anzahl der Schübe im vorangegangenen Jahr“, „Alter zu Studienbeginn“, „EDSS-Wert zu Studienbeginn“ sowie „Region“ adjustiert wurde. Des Weiteren wurden Sensitivitätsanalysen mittels logistischer Regression sowie Cox Proportional-Hazards-Modellen durchgeführt. Primäre Datengrundlage für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte war die ITT-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben.

Die Analyse unerwünschter Ereignisse erfolgte auf Basis deskriptiver Analysen sowie auf der Auswertung von Labor-, Vital- und EKG-Parametern und körperlichen Untersuchungen. Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen.

Die Per-Protokoll-Population umfasste alle Patienten der ITT-Population, bei denen keine wesentlichen Verletzungen des Studienprotokolls aufgetreten sind (Nicht-Erfüllen der Einschlusskriterien, Erfüllen von Ausschlusskriterien, mangelnde Compliance bzgl. der Studienmedikation, Teilnahme in einem Studienzentrum, das wegen Verletzung der Grundsätze der guten klinischen Praxis ausgeschlossen wurde).

109MS302

Die Studie 109MS302 (CONFIRM) war eine randomisierte, multizentrische, Placebokontrollierte, doppelblinde (nur für DMF und Placebo) Phase-III-Studie mit einer parallelen Kontrollgruppe (GA, unverblindet). Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungen von DMF im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit RRMS. GA wurde als aktive Referenzbehandlung eingesetzt, der jedoch nicht verblindet mitgeführt wurde. Dadurch ergibt sich ein hohes Verzerrungspotential für diesen Vergleich, das die

Ergebnissicherheit eines post-hoc berechneten Vergleichs signifikant reduziert. Die Studie 109MS302 war nicht für einen statistischen Vergleich von DMF und GA ausgelegt und die statistische Power wurde nicht daran orientiert, daher wird in diesem Dossier der GA Arm nicht weiter betrachtet.

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen 18 und 55 Jahre alt waren, eine bestätigte MS-Diagnose (McDonald-Kriterien 1-4), einen EDSS-Wert zu Studienbeginn zwischen 0,0 und 5,0 (beide inklusive) sowie einen schubförmigen Verlauf der MS aufwiesen.

Weiterhin mussten die Patienten 12 Monate vor der Randomisierung mindestens einen Schub erlitten haben, einschließlich einer mit der Diagnose einer MS konsistenten Läsion(en) auf dem Gehirn-MRT, oder es musste mindestens 1 Gd-anreichernde Läsion auf einem innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung durchgeführten Gehirn-MRT nachweisbar sein.

Patienten wurden ausgeschlossen, wenn eine andere Form der MS vorlag (PPMS, SPMS, progressiv schubförmige MS) oder innerhalb von 50 Tagen vor Randomisierung beim Patienten ein Schub auftrat und/oder er sich von einem anderen Schub nicht erholt hat. Die folgenden Vorbehandlungen führten ebenso zum Ausschluss aus der Studie: GA, Fumaderm, DMF, vollständige lymphatische Bestrahlung, Cladribin, Impfung mit T-Zellen (-Rezeptoren), monoklonale Antikörper (außer Natalizumab); Mitoxantron oder Cyclophosphamid (innerhalb eines Jahres vor Randomisierung); Cyclosporin, Azathioprin, Methotrexat, Natalizumab, intravenöse Immunglobuline, Plasmapherese oder Zytapherese (innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung); IFN α oder IFN β (innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung).

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die folgenden Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert:

- DMF, 240 mg, oral, 2 mal täglich
- DMF, 240 mg, oral, 3 mal täglich
- Placebo, oral, 3 mal täglich
- GA, 20 mg s.c., 1 mal täglich

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 1.430 Patienten, die weltweit in 200 Studienzentren in 28 Ländern behandelt wurden. Es wurden 363 Patienten in die Placebo-Gruppe, 362 Patienten in die DMF BID-Gruppe, 345 Patienten in die DMF TID-Gruppe und 360 in die GA-Gruppe randomisiert.

In der ITT-Population betrug der Anteil weiblicher Patienten 70 %. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 37,3 Jahre, wobei 59 % der Patienten jünger als 40 Jahre waren. Der Großteil der Patienten war weiß. Der mittlere EDSS-Wert zu Studienbeginn betrug 2,56 und 55 % hatten einen EDSS-Wert größer als 2,0. Die mittlere Anzahl an Schüben in den 12

Monaten vor Studienbeginn betrug 1,4, wobei 27 % der Patienten zwei Schübe und 5 % mindestens drei Schübe erlebten. Vor Studienbeginn erhielten 29 % der Patienten eine für die Behandlung der MS zugelassene verlaufsmodifizierende Therapie (z. B. IFN β , GA oder Natalizumab) und 40 % erhielten mindestens eine Therapie zur Behandlung der MS, einschließlich nicht für die Behandlung der MS zugelassener Therapien.

Die verblindete Behandlungsphase umfasste 96 Wochen. Behandelnde und untersuchende Neurologen (wie Studie 109MS301) konnten ihren Aufgabenbereich nicht wechseln. Weiterhin wurden Schübe durch ein unabhängiges Komitee (INEC) bewertet, um verblindete, unverzerrte und konsistente Ergebnisse zu erhalten.

Neue oder sich verschlechternde neurologische Symptome in Form von bestätigten Schüben konnten nach Ermessen des behandelnden Neurologen und einer Beurteilung durch den untersuchenden Neurologen im Verlauf der Studie mit intravenösem Methylprednisolon behandelt werden. Während der Steroidbehandlung wurde die Behandlung der Patienten mit der zugewiesenen Studienmedikation fortgesetzt.

Den Patienten wurde nach 48-wöchiger verblindeter Behandlung und einem bestätigten Schub nach Behandlungswoche 24 bzw. jederzeit nach einer bestätigten Behinderungsprogression folgende Alternativen unterbreitet:

- Verbleib in der Studie bei fortgesetzter verblindeter Studienmedikation (außer GA-Arm)
- Abbruch der verblindeten Studienmedikation, Behandlung mit der lokal üblichen und unverblindeten alternativen MS-Medikation und Verbleib in der Studie bei fortgesetzten Kontrolluntersuchungen. Es erfolgt keine Entblindung der ursprünglichen Studienmedikation (außer GA-Arm)
- Abbruch der verblindeten Studienmedikation, keine unverblindete alternative MS-Medikation und Verbleib in der Studie bei fortgesetzten Kontrolluntersuchungen. Es erfolgt keine Entblindung der ursprünglichen Studienmedikation (außer GA-Arm)

Die alternativen MS-Medikationen umfassten mindestens Methotrexat, GA (für Patienten, denen nicht GA zugewiesen wurde), Mycophenolat-Mofetil, Azathioprin, Natalizumab, IFN β und Alemtuzumab.

Im Laufe der Studie wechselten 8 % der Patienten auf eine alternative MS-Medikation (11 % der Placebo-Patienten, 7 % der DMF BID-Patienten, 8 % der DMF TID-Patienten, 6 % der GA-Patienten).

Primärer Endpunkt war die Reduktion der Schubrate nach zwei Jahren. Sekundäre Endpunkte umfassten den Anteil der Patienten mit Schüben, die Behinderungsprogression bestimmt mittels EDSS sowie die Erfassung von Läsionen mittels MRT. Tertiäre Endpunkte umfassten im Wesentlichen die Sicherheit und Verträglichkeit von DMF und die Messung der Lebensqualität mittels SF-36, EQ-5D sowie VAS.

Für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden außerdem Subgruppenanalysen bzgl. EDSS-Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Region, Gewicht, vorangegangener Anzahl Schübe, McDonald-Kriterien zu Studienbeginn, vorangegangener MS-Behandlung und diverser MRT-Messungen durchgeführt.

Der primäre Endpunkt (jährliche Schubrate) wurde mittels negativer Binomialregression, die um den EDSS-Wert zu Studienbeginn, das Alter zu Studienbeginn, die vorangegangene Anzahl an Schüben sowie Region adjustiert wurde, analysiert. Des Weiteren wurden ebenso mittels negativer Binomialregression Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt durchgeführt. Primäre Datengrundlage für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte war die ITT-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben.

Die Analyse unerwünschter Ereignisse erfolgte auf Basis deskriptiver Analysen sowie auf der Auswertung von Labor-, Vital- und EKG-Parametern und körperlichen Untersuchungen. Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben.

Die Per-Protokoll-Population umfasste alle Patienten der ITT-Population, bei denen keine wesentlichen Verletzungen des Studienprotokolls aufgetreten sind (Nicht-Erfüllen der Einschlusskriterien, Erfüllen von Ausschlusskriterien, mangelnde Compliance bzgl. der Studienmedikation, Teilnahme in einem Studienzentrum, das wegen Verletzung der Grundsätze der guten klinischen Praxis ausgeschlossen wurde).

Um die Übertragbarkeit dieser Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu prüfen, werden die Patientencharakteristika in den in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien mit dem für Deutschland repräsentativen Kollektiv der RRMS-Patienten verglichen.

Als maßgeblich hierfür werden die bereits in der Dossiervorlage genannten relevanten Kriterien Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere bzw. -stadium (operationalisiert als EDSS-Wert zu Studienbeginn bzw. durchschnittlicher Wert im deutschen MS-Register) angesehen.

Die oben genannten Patientencharakteristika aus den betrachteten Studien werden daher mit den aktuellsten Angaben des deutschen MS-Registers zu RRMS-Patienten verglichen[50]. Das deutsche MS-Register kann als valide Quelle für Daten zur MS in Deutschland betrachtet werden (weitere Details hierzu siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3).

Tabelle 4-F: Vergleich der Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien mit deutschen Registerdaten²⁰

Studie ²¹	Alter (Jahre)	Geschlecht (Anteil Frauen)	EDSS-Wert
109MS301	38,5	74 %	2,4
109MS302	37,3	70 %	2,6
Mittelwert über alle Studien	37,9	72 %	2,5
Deutsches MS-Register [50]	40	75 %	2

Die Patienten der Studien erscheinen somit bzgl. ihres Alters, Geschlechts und Krankheitsschwere vergleichbar mit den Patienten des deutschen MS-Registers.

Die beiden Studien untersuchen die Dosierungen in den Behandlungsrmen, die den in Deutschland zugelassenen Medikamentendosierungen entsprechen. Die in den DMF-Zulassungsstudien verwendeten Operationalisierungen der Endpunkte (z. B. von Schüben oder Behinderungsprogression mittels EDSS-Änderung) entsprechen den in Deutschland üblichen Operationalisierungen.

Von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist daher auszugehen.

Unterschiede zwischen den Studien

Die beiden Studien 109MS301 und 109MS302 waren bzgl. Studiendesigns, beobachteten Endpunkten, eingesetzten statistischen Methoden und Patientencharakteristika vergleichbar. Die Studie 109MS302 führte den aktiven Referenzarm GA mit, ferner unterscheiden sich die Studien im primären Endpunkt. In 109MS301 war Anteil der Patienten mit Schüben als primärer Endpunkt definiert und rangierte als sekundärer Endpunkt in 109MS302. Hier wurde stattdessen die jährliche Schubrate als primärer Endpunkt gemessen.

Begründung für die Eignung der Studien für eine Meta-Analyse

Die Studien weisen ähnliche Studiendesigns, Randomisierungs-Verhältnisse sowie Patientenpopulationen auf:

- Beide Studien sind multizentrische, Placebo-kontrollierte Studien mit parallelem Design mit vergleichbarem Randomisierungsverhältnis in jedem Behandlungsarm.

²⁰ Unter der Annahme, dass in jeder Studie eine adäquate Randomisierung erfolgte, wurde für jedes Patientencharakteristikum ein Mittelwert über die Behandlungsarme gebildet und ggf. gerundet.

²¹ Die Angaben der eingeschlossenen Studien beziehen sich auf die Werte zu Studienbeginn.

- In beiden Studien wurden für den jeweiligen Endpunkt die gleichen statistischen Analysemethoden angewendet.
- Die Patientenpopulationen sind aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien in beiden Studien ähnlich (bis auf den Ausschluss von Patienten mit einer GA-Vorbehandlung in Studie 109MS302). Ebenso sind die Länder, in denen die Studien durchgeführt wurden, größtenteils dieselben.
- Es wurde in beiden Studien die gleiche Dosierung von DMF sowie ein hierzu entsprechendes Placebo verabreicht.
- In beiden Studien wurden die gleichen Wirksamkeitsendpunkte zu den gleichen Zeitpunkten erhoben.
- Beide Studien hatten eine Laufzeit von zwei Jahren.
- Die Patientenpopulationen der Studien 109MS301 und 109MS302 waren bzgl. demographischer und klinischer Patientencharakteristika weitestgehend vergleichbar.

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 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
109MS301	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
109MS302	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

109MS301

Bei der Studie 109MS301 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, Placebokontrollierte Dosisvergleichsstudie. Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe eines interaktiven Sprachsteuerungs-Systems (Interactive Voice Response System, IVRS). Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und/oder Studienpersonal zu führen. Die Patienten wurden angewiesen, die Studienmedikation mindestens 4 Stunden vor einer Kontrolluntersuchung einzunehmen, um eine Entblindung bzgl. der tatsächlichen Behandlung (z. B. durch DMF-typische Flushs) zu vermeiden. Behandlung und Diagnosestellung/Verlaufskontrollen wurden in getrennten Gruppen durchgeführt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft werden.

109MS302

Bei der Studie 109MS302 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde (Verblindung nur für DMF und Placebo), Placebo-kontrollierte Studie mit Referenz-Behandlung (GA). Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe eines IVRS. Die Patienten waren in den DMF-Gruppen sowie für Placebo verblindet. Die Patienten wurden angewiesen, die Studienmedikation mindestens 4 Stunden vor einer Kontrolluntersuchung einzunehmen, um eine Entblindung bzgl. der tatsächlichen Behandlung (z. B. durch DMF-typische) zu vermeiden. GA wurde unverblindet verabreicht. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet. Behandlung und Diagnosestellung/Verlaufskontrollen wurden in getrennten Gruppen durchgeführt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft werden.

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.

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

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Anteil Patienten mit Schüben	Jährliche Schubrate	Schwere der Schübe	Zeit bis zum Auftreten eines Schubes	Steroidbehandelte Schübe	Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)	Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)	Behinderungsprogression mittels MSFC
109MS301	ja	ja	nein	ja ²²	ja	ja	ja	ja
109MS302	ja	ja	nein	ja ²²	ja	ja	ja	ja
	Schweregrad der Behinderungsprogression	Zeit bis zum Auftreten einer Behinderungsprogression	Zeit bis zum Therapieversagen	MS-bezogene Hospitalisierungen	Lebensqualität mittels SF-36	Lebensqualität mittels EQ-5D	Lebensqualität mittels VAS	Gesamtrate Todesfälle
109MS301	nein	ja ²³	nein	ja	ja	ja	ja	ja
109MS302	nein	ja ²³	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	Zeit bis zum Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen	Gesamtrate UE	Gesamtrate schwerwiegende UE	Therapieabbruch aufgrund UE	Infektionen	Reaktionen an der Injektionsstelle	Grippeähnliche Symptome	Flush
109MS301	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
109MS302	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Gastrointestinale Ereignisse								
109MS301	ja							
109MS302	ja							

²² Die Darstellung dieses Endpunkts erfolgt unter dem Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“.

²³ Die Darstellung dieses Endpunkts erfolgt unter dem Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (12/24 Wochen-Bestätigung)“.

4.3.1.3.1 Anteil Patienten mit Schüben – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

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

Tabelle 4-10: Operationalisierung von „Anteil Patienten mit Schüben“

Studie	Operationalisierung
109MS301	<p>Ein Schub wurde definiert als neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die nicht in Verbindung mit Fieber oder einer Infektion stehen, mindestens 24 Stunden anhalten und durch vom untersuchenden Neurologen neu festgestellte objektive neurologische Befunde unterstützt werden. Neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die sich über Monate hin stufenweise verschlechtert haben, werden als Voranschreiten der Erkrankung und nicht als akuter Schub betrachtet. Neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die sich weniger als 30 Tage nach dem Eintreten eines Schubes (nach obiger Definition) manifestieren, werden als Auswirkungen des gleichen Schubes betrachtet.</p> <p>Um die Diagnose des Schubes zu sichern, wurde jeder vom Prüfarzt objektiv festgestellte Schub durch das INEC überprüft. Dazu hatte das INEC Zugriff auf die Patientenakte mit allen Informationen z. B. zu Anamnese, Befunden der körperlichen Untersuchung, Vitalzeichen, Anzeichen für MS und Symptome, EDSS-Skalen.</p> <p>Die Mitglieder des INEC waren bei der Beurteilung der Schübe bzgl. der Studienmedikation des Patienten verblindet und hatten keinen Zugriff auf MRT-Aufnahmen.</p> <p>Der Anteil Patienten mit Schüben kann als Wahrscheinlichkeit eines Schubes aus einer Kaplan-Meier-Kurve, die die Zeit bis zum Auftreten des ersten Schubes während der Studienphase darstellt, geschätzt werden (d. h. über den Produkt-Limit-Schätzer). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten Schubes wurde ab dem Tag der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Schub bzw. bis zum Zeitpunkt der Zensurierung gemessen. Falls der Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation nicht vorlag, wurde der Tag der Randomisierung herangezogen. Falls ein Patient die Studie vorzeitig beendete ohne vorher einen Schub erlitten zu haben wurde der letzte Beobachtungszeitpunkt als Zeitpunkt der Zensurierung definiert.</p>
109MS302	wie Studie 109MS301

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 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten mit Schüben“ 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
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

109MS301

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-12: Ergebnisse für „Anteil Patienten mit Schüben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie							Behandlungsunterschied vs. Placebo					
	N ^a	Anzahl der Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^b	Zeit bis zum ersten Schub (in Wochen) ^c	Auswertung sart und -kollektiv	Maß ^e	Schätzer	SE ^f	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
109MS301												
DMF BID	410	98	24 %	27 %	87,00	ITT ^d	HR	0,51	0,07	0,40	0,66	<0,0001
Placebo	408	171	42 %	46 %	38,00							
109MS302												
DMF BID	359	93	26 %	29 %	71,71	ITT ^d	HR	0,66	0,09	0,51	0,86	0,0020
Placebo	363	140	39 %	41 %	29,86							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.

b: Werte basierend auf der Kaplan-Meier Produkt-Limit Methode.

c: Werte bezeichnen das 25%-Perzentil, basierend auf der Kaplan-Meier Produkt-Limit Methode.

d: Die Daten von Patienten, die keine Schübe hatten und/oder die Studie vorzeitig beendeten, wurden zum entsprechenden Zeitpunkt zensiert.

e: Der Gruppenunterschied wurde mittels einem proportionalen Cox Hazard Modell, das um die Faktoren „Anzahl der Schübe 1 Jahr vor Studienbeginn“, „EDSS zu Studienbeginn (EDSS ≤2,0 vs. EDSS >2,0)“, „Alter zu Studienbeginn (<40 vs. ≥40)“ und „Region“ adjustiert wurde, ausgewertet.

f: Eigene Berechnung

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; SE: Standardfehler

In beiden Studien war der Anteil der Patienten mit Schüben innerhalb von zwei Jahren in der DMF-Gruppe signifikant geringer im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

109MS301

In der Studie 109MS301 lag der Anteil Patienten mit Schüben in der DMF-Gruppe bei 24 % im Vergleich zu 42 % in der Placebo-Gruppe. Bei Patienten der DMF-Gruppe dauerte es 87 Wochen bis zum Auftreten eines ersten Schubes, während bei Patienten der Placebo-Gruppe bereits nach 38 Wochen ein erster Schub auftrat (25%-Perzentil). Die HR lag bei 0,51 (95%-KI (Konfidenzintervall): 0,40-0,66; $p < 0,0001$). Somit reduzierte eine Behandlung mit DMF das Risiko für das Auftreten eines Schubes um 49 % verglichen zu Placebo.

109MS302

In der Studie 109MS302 lag der Anteil Patienten mit Schüben in der DMF-Gruppe bei 26 % im Vergleich zu 39 % in der Placebo-Gruppe. Bei Patienten der DMF-Gruppe dauerte es 72 Wochen bis zum Auftreten eines ersten Schubes, während bei Patienten der Placebo-Gruppe bereits nach 30 Wochen ein erster Schub auftrat (25%-Perzentil). Die HR von DMF lag vs. Placebo bei 0,66 (95%-KI: 0,51-0,86; $p = 0,0020$),. Somit reduzierte eine Behandlung mit DMF das Risiko für das Auftreten eines Schubes um 34 % verglichen zu Placebo.

Sensitivitätsanalysen

Für beide Studien waren die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen konsistent mit den primären Analysen und haben deren Ergebnisse somit bestätigt.

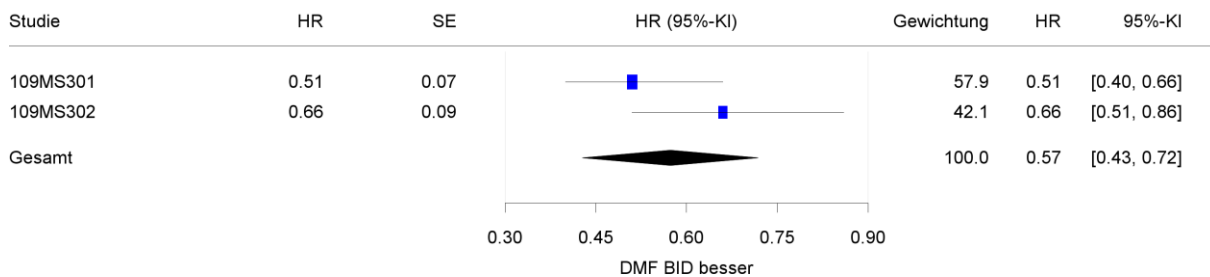
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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

Abbildung 2: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

Plazebo vs. DMF BID

POOLED HR Anteil d. Patienten mit Schüben Gesamt

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.82$, $df=1$, $p=0.177$, $I^2=45.0\%$

Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=7.74$, $p<0.001$, $Tau=0.071$

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Anteil Patienten mit Schüben“ eine Heterogenität (p-Wert der Q-Statistik=0,177).

Aufgrund des statistisch hochsignifikanten und gleichgerichteten Effekts der Einzelstudien wurde ein Gesamteffekt berechnet. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo ($p<0,001$) mit einer HR in Höhe von 0,57 (95%-KI: 0,43-0,72). Somit senkte eine Behandlung mit DMF den Anteil Patienten mit Schüben um 43 % im Vergleich zu Placebo.

Um die Gründe für die vorliegende Heterogenität zu untersuchen, wurden folgende Faktoren betrachtet:

1. Verzerrungspotenzial der Studien 109MS301 und 109MS302 auf Endpunktebene
2. Robustheit der Ergebnisse
3. Potenziell relevante klinische Faktoren bzgl. des betrachteten Endpunkts

Beide Studien weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf der Ebene des Endpunkts „Anteil Patienten mit Schüben“ auf.

Die Ergebnisse bzgl. des betrachteten Endpunkts wurden in den beiden Studien mittels mehrerer Sensitivitätsanalysen untersucht und haben sich als robust erwiesen.

Der Einfluss potenziell relevanter Faktoren wurde im Rahmen a priori geplanter Subgruppenanalysen untersucht. Für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ können „EDSS zu Studienbeginn“ und „Alter zu Studienbeginn“ als Effektmodifikatoren hinsichtlich der Effektstärke angesehen. „Medikamentöse Vorbehandlung der MS“ kann als Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation eingestuft werden.

Weitere untersuchte Subgruppenmerkmale waren keine Effektmodifikatoren.

Patienten der Studien 109MS301 und 109MS302 waren vergleichbar bzgl. ihres Alters und EDSS-Wertes zu Studienbeginn. Der Anteil der Patienten mit vorangegangener MS-Therapie war in der Studie 109MS301 etwas höher als in der Studie 109MS302 (Tabelle 4-7). Dieser Unterschied könnte für die beobachtete Heterogenität beim Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ relevant sein. Andere untersuchte Faktoren (Verzerrungspotenzial, Robustheit der Ergebnisse sowie andere Subgruppenmerkmale) konnten die vorliegende Heterogenität nicht erklären.

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 Jährliche Schubrate – RCT

Tabelle 4-13: Operationalisierung von „Jährliche Schubrate“

Studie	Operationalisierung
109MS301	<p>Ein Schub wurde definiert als neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die nicht in Verbindung mit Fieber oder einer Infektion stehen, mindestens 24 Stunden anhalten und durch vom diagnostizierenden Neurologen neu festgestellte objektive neurologische Befunde unterstützt werden. Neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die sich über Monate hin stufenweise verschlechtern haben, werden als Voranschreiten der Erkrankung und nicht als akuter Schub betrachtet. Neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die sich weniger als 30 Tage nach dem Eintreten eines Schubes (nach obiger Definition) manifestieren, werden als Auswirkungen des gleichen Schubes betrachtet.</p> <p>Um die Diagnose des Schubes zu sichern, wurde jeder vom Prüfarzt objektiv festgestellte Schub durch das INEC überprüft. Dazu hatte das INEC Zugriff auf die Patientenakte mit Anamnese, Befunden der körperlichen Untersuchung, Vitalzeichen, Anzeichen für MS und Symptome, EDSS-Skalen, usw.</p> <p>Die Mitglieder des INEC waren bei der Beurteilung der Schübe bzgl. der Studienmedikation des Patienten verblindet und hatten keinen Zugriff auf MRT-Aufnahmen.</p> <p>Zur Ermittlung der Schubrate wurden nur durch das INEC bestätigte Schübe herangezogen. Die Schübe wurden in jedem Studienarm aufsummiert und durch die Zahl der Patientenjahren in der Behandlungsgruppe (abzüglich der Zeit auf einer alternativen Therapie) dividiert (unadjustierte Schubrate).</p> <p>Die adjustierte jährliche Schubrate berechnet sich als Gesamtzahl der Schübe aller Patienten in der Studie geteilt durch die Anzahl der Patientenjahren in der Studie; basierend auf einer negativen Binomialregression, adjustiert für die Faktoren „Anzahl der Schübe im Jahr vor Studienbeginn“, „EDSS zu Studienbeginn (EDSS ≤2,0 vs. EDSS >2,0)“, „Alter zu Studienbeginn (<40 vs. ≥40)“ und „Region“.</p> <p>Zur Definition der Schübe siehe Tabelle 4-10.</p>
109MS302	wie Studie 109MS301

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Jährliche Schubrate“ 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
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für „Jährliche Schubrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie					Behandlungsunterschied vs. Placebo						
	N ^a	Adjustierte jährliche Schubrate ^b	95%-Konfidenzintervall	Auswertungsart und -kollektiv:	Maß ^c	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert		
109MS301											
DMF BID	410	0,172	0,138	0,214	ITT	Rate Ratio	0,473		0,365	0,613	<0,0001
Placebo	408	0,364	0,303	0,436							
109MS302											
DMF BID	359	0,224	0,179	0,282	ITT	Rate Ratio	0,560		0,423	0,740	<0,0001
Placebo	363	0,401	0,329	0,488							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.

b: Die jährliche Schubrate berechnet sich als Gesamtzahl der Schübe aller Patienten in der Studie geteilt durch die Anzahl der Patientenjahre in der Studie; basierend auf einer negativen Binomialregression, adjustiert für die Faktoren „Anzahl der Schübe 1 Jahr vor Studienbeginn“, „EDSS zu Studienbeginn (EDSS ≤2,0 vs. EDSS >2,0)“, „Alter zu Studienbeginn (<40 vs. ≥40)“ und „Region“

c: Der Gruppenunterschied wurde basierend auf einer negativen Binomialregression, adjustiert für die Faktoren „Anzahl der Schübe 1 Jahr vor Studienbeginn“, „EDSS zu Studienbeginn (EDSS ≤2,0 vs. EDSS >2,0)“, „Alter zu Studienbeginn (<40 vs. ≥40)“ und „Region“ ausgewertet. Die Anzahl von Schüben sind Werte mit einem Minimum von 0 und theoretisch keiner Obergrenze. Daher wird die Rate als Effektmaß verwendet, nämlich die Zahl pro Zeiteinheit. Das Rate Ratio ist geeignet, um die Raten der beiden Gruppen zu vergleichen.

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention-to-treat; SE: Standardfehler

In beiden Studien war die adjustierte jährliche Schubrate in der DMF-Gruppe signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe.

109MS301

In der Studie 109MS301 lag die adjustierte jährliche Schubrate in der DMF-Gruppe bei 0,172 (95%-KI: 0,138-0,214) und in der Placebo-Gruppe bei 0,364 (95%-KI: 0,303-0,436). Die Rate Ratio lag bei 0,473 (95%-KI: 0,365-0,613; $p < 0,0001$). Somit senkte eine Behandlung mit DMF die adjustierte jährliche Schubrate um 53 % im Vergleich zu Placebo.

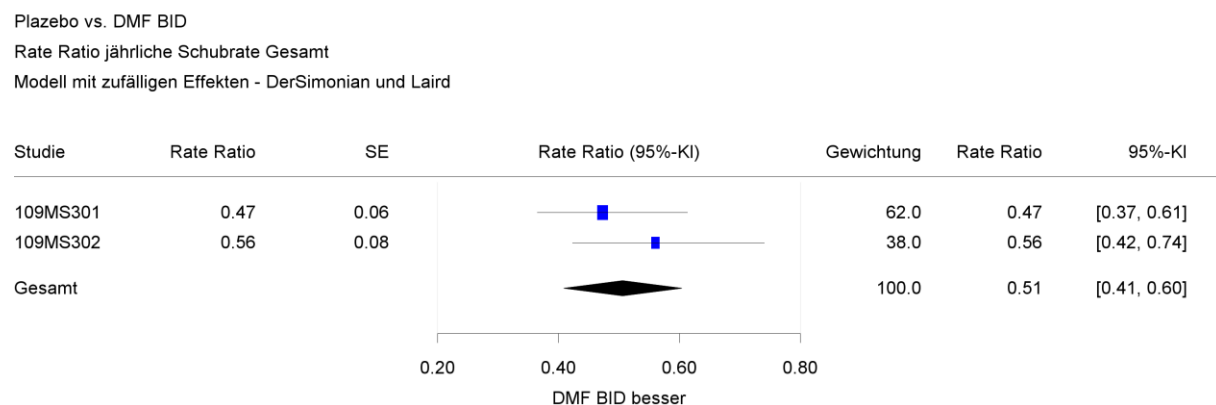
109MS302

In der Studie 109MS302 lag die adjustierte jährliche Schubrate in der DMF-Gruppe bei 0,224 (95%-KI: 0,179-0,282) und in der Placebo-Gruppe bei 0,401 (95%-KI: 0,329-0,488). Die Rate Ratio lag für DMF vs. Placebo bei 0,560 (95%-KI: 0,423-0,740; $p < 0,0001$). Somit senkte eine Behandlung mit DMF die adjustierte jährliche Schubrate um 44 % im Vergleich zu Placebo.

Sensitivitätsanalysen

Für beide Studien waren die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen konsistent mit den primären Analysen und haben deren Ergebnisse somit bestätigt.

Abbildung 3: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo



Heterogenität: $Q=0.72$, $df=1$, $p=0.397$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=10.16, $p < 0.001$, Tau=0

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Jährliche Schubrate“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik=0,397) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo ($p < 0,001$). Es ergab sich eine Rate Ratio in Höhe von 0,51 (95%-KI: 0,41-0,60). Somit senkte eine Behandlung mit DMF die adjustierte jährliche Schubrate um 49 % im Vergleich zu Placebo.

4.3.1.3.3 Steroidbehandelte Schübe – RCT

Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Steroidbehandelte Schübe“

Studie	Operationalisierung
109MS301	In die Auswertung der steroidbehandelten Schübe gingen nur solche ein, die durch das INEC bestätigt wurden. Die jährliche Rate steroidbehandelter Schübe berechnet sich als Gesamtzahl steroidbehandelter Schübe aller Patienten in der Studie geteilt durch die Anzahl der Patientenjahren in der Studie; basierend auf einer negativen Binomialregression, adjustiert für den Faktor „Region“. Zur Definition der Schübe siehe Tabelle 4-10.
109MS302	wie Studie 109MS301

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Steroidbehandelte Schübe“ 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
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für „Steroidbehandelte Schübe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie					Behandlungsunterschied vs. Placebo						
	N ^a	Adjustierte jährliche Rate steroidbehandelter Schübe ^b	95%-Konfidenzintervall		Auswertungsart und -kollektiv:	Maß ^b	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
109MS301											
DMF BID	410	0,149	0,117	0,189	ITT	Rate Ratio	0,479		0,363	0,634	<0,0001
Placebo	408	0,310	0,253	0,379							
109MS302											
DMF BID	359	0,194	0,152	0,247	ITT	Rate Ratio	0,564		0,418	0,759	0,0002
Placebo	363	0,344	0,278	0,424							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.

b: Die jährliche Rate steroidbehandelter Schübe berechnet sich als Gesamtzahl steroidbehandelter Schübe aller Patienten in der Studie geteilt durch die Anzahl der Patientenjahre in der Studie; basierend auf einer negativen Binomialregression, adjustiert für den Faktor „Region“. Die Anzahl von steroidbehandelten Schüben sind Werte mit einem Minimum von 0 und theoretisch keiner Obergrenze. Daher wird die Rate als Effektmaß verwendet, nämlich die Zahl pro Zeiteinheit. Das Rate Ratio ist geeignet, um die Raten der beiden Gruppen zu vergleichen.

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; ITT: Intention-to-treat; SE: Standardfehler

In den beiden Studien war die adjustierte jährliche Rate steroidbehandelter Schübe unter DMF signifikant geringer als unter Placebo.

109MS301

In der Studie 109MS301 lag die adjustierte jährliche Rate steroidbehandelter Schübe in der DMF-Gruppe bei 0,149 (95%-KI: 0,117-0,189) und in der Placebo-Gruppe bei 0,310 (95%-KI: 0,253-0,379). Die Rate Ratio lag bei 0,479 (95%-KI: 0,363-0,634; $p < 0,0001$). Somit senkte eine Behandlung mit DMF die adjustierte jährliche Rate steroidbehandelter Schübe um 52 % im Vergleich zu Placebo.

109MS302

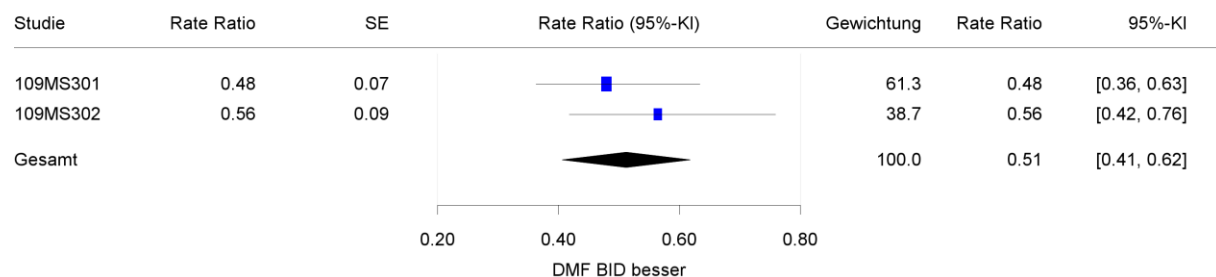
In der Studie 109MS302 lag die adjustierte jährliche Rate steroidbehandelter Schübe in der DMF-Gruppe bei 0,194 (95%-KI: 0,152-0,247) und in der Placebo-Gruppe bei 0,344 (95%-KI: 0,278-0,424). Die Rate Ratio für DMF vs. Placebo lag bei 0,564 (95%-KI: 0,418-0,759; $p = 0,0002$). Somit senkte eine Behandlung mit DMF die adjustierte jährliche Rate steroidbehandelter Schübe um 44 % im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 4: Meta-Analyse für „Steroidbehandelte Schübe“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo

Rate Ratio steroidbeh. Schübe

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.59$, $df=1$, $p=0.444$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z Score=9.46, $p < 0.001$, Tau=0

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Steroidbehandelte Schübe“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik=0,444) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo ($p < 0,001$). Es ergab sich eine Rate Ratio in Höhe von 0,51 (95%-KI: 0,41-0,62). Somit senkte eine Behandlung mit DMF die adjustierte jährliche Rate steroidbehandelter Schübe um 49 % im Vergleich zu Placebo.

4.3.1.3.4 Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) – RCT

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“

Studie	Operationalisierung
109MS301	<p>Eine Behinderungsprogression mittels EDSS wurde wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anstieg um $\geq 1,0$ EDSS-Punkt (12 Wochen-Bestätigung) bei einem EDSS $\geq 1,0$ zu Studienbeginn Anstieg um $\geq 1,5$ EDSS-Punkte (12 Wochen-Bestätigung) bei einem EDSS = 0 zu Studienbeginn <p>Die EDSS-Werte wurden zu jedem regulären Untersuchungstermin sowie bei jeder Untersuchung aufgrund des Verdachts auf Auftreten eines Schubs erhoben. Die untersuchenden Neurologen wurden im Umgang mit der EDSS geschult.</p> <p>Patienten, bei denen keine wie oben definierte Behinderungsprogression auftrat, wurden zensiert. Zeitpunkt der Zensierung war die letzte EDSS-Kontrolluntersuchung des Patienten oder die letzte Kontrolluntersuchung vor einem Wechsel der MS-Medikation, sofern zu diesem Zeitpunkt nicht eine Behinderungsprogression eingesetzt hat.</p> <p>Für Patienten, bei denen bei der letzten Kontrolluntersuchung eine Behinderungsprogression eingesetzt hat (oder bei denen vor dem Wechsel der MS-Medikation keine Bestätigung vorlag) wird das Datum der Zensierung auf den letzten EDSS-Kontrolltermin festgelegt.</p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten der Behinderungsprogression wurde ab dem Tag der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zu Behinderungsprogression bzw. bis zum Zeitpunkt der Zensierung gemessen. Falls der Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation nicht vorlag, wurde der Tag der Randomisierung herangezogen. Falls ein Patient die Studie vorzeitig beendete ohne dass eine Kontrolluntersuchung vorlag, wurde der Patienten zum Zeitpunkt des Studienbeginns zensiert.</p>
109MS302	wie Studie 109MS301

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ 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
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich

keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die untersuchenden Neurologen wurden im Umgang mit der EDSS geschult. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die untersuchenden Neurologen wurden im Umgang mit der EDSS geschult. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie							Behandlungsunterschied vs. Placebo					
	N ^a	Anzahl der Patienten mit Ereignis ^b	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^c	Zeit bis zur Behinderungsprogression (in Wochen) ^d	Auswertung sart und -kollektiv	Maß ^f	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
109MS301												
DMF BID	409	57	14 %	16 %	48,1	ITT (EDSS) ^e	HR	0,62		0,44	0,87	0,0050
Placebo	408	89	22 %	27 %	36,1							
109MS302												
DMF BID	359	40	11 %	13 %	60,1	ITT (EDSS) ^e	HR	0,79		0,52	1,19	0,2536
Placebo	363	52	14 %	17 %	57,4							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.

b: Eine Behinderungsprogression mittels EDSS wurde wie folgt definiert: Anstieg um ≥1,0 EDSS-Punkt (12 Wochen-Bestätigung) bei einem EDSS ≥ 1,0 zu Studienbeginn / Anstieg um ≥1,5 EDSS-Punkte (12 Wochen-Bestätigung) bei einem EDSS = 0 zu Studienbeginn.

c: basierend auf der Kaplan-Meier Produkt-Limit Methode.

d: Werte bezeichnen das 10%-Perzentil, basierend auf der Kaplan-Meier Produkt-Limit Methode.

e: Die Population in dieser Auswertung umfasste alle Patienten der ITT-Population, für die ein EDSS-Wert zu Studienbeginn vorlag.

f: Der Gruppenunterschied wurde basierend auf einem proportionalen Cox Hazard Modell, das um die Faktoren „EDSS zu Studienbeginn (EDSS ≤2,0 vs. EDSS >2,0)“, „Alter zu Studienbeginn (<40 vs. ≥40)“ und „Region“ adjustiert wurde, ausgewertet.

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio;ITT: Intention-to-treat; SE: Standardfehler

In beiden Studien war der Anteil der Patienten mit Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) in der DMF-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe.

109MS301

In der Studie 109MS301 war der Anteil der Patienten mit Behinderungsprogression (12 Wochen-Bestätigung) mittels EDSS in der DMF-Gruppe mit 14 % im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit 22 % signifikant niedriger. Bei der Behandlung mit DMF dauerte es 48 Wochen und in der Placebo-Gruppe 36 Wochen bis zur Progression der Behinderung (10%-Perzentil). Die HR lag bei 0,62 (95%-KI: 0,44-0,87; $p=0,0050$). Somit reduzierte eine Behandlung mit DMF das Risiko einer Behinderungsprogression um 38 % verglichen mit Placebo.

109MS302

In der Studie 109MS302 lag der Anteil der Patienten mit Behinderungsprogression (12 Wochen-Bestätigung) mittels EDSS bei 11 % im Vergleich zu 14 % in der Placebo-Gruppe. Bei der Behandlung mit DMF dauerte es 60 Wochen und in der Placebo-Gruppe 57 Wochen bis zur Progression der Behinderung (10 %-Perzentil). Die HR lag für DMF vs. Placebo bei 0,79 (95%-KI: 0,52-1,19; $p=0,2536$). Somit reduzierte eine Behandlung mit DMF das Risiko einer Behinderungsprogression um 21 % verglichen mit Placebo.

Sensitivitätsanalysen

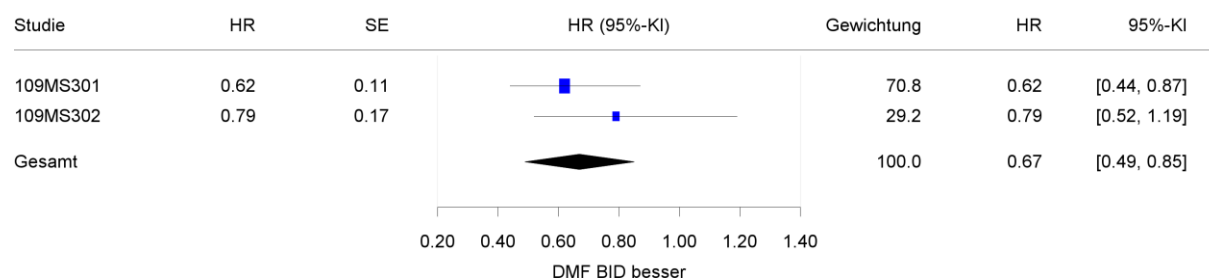
Für beide Studien waren die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen konsistent mit den primären Analysen und haben deren Ergebnisse somit bestätigt.

Abbildung 5: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

Plazebo vs. DMF BID

HR Anteil d. Patienten mit Behinderungsprogression EDSS Gesamt

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.70$, $df=1$, $p=0.403$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z Score=7.25, $p<0.001$, Tau=0

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik=0,403) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo ($p<0,001$).

Es ergab sich eine HR in Höhe von 0,67 (95%-KI: 0,49-0,85). Somit reduzierte eine Behandlung mit DMF das Risiko einer Behinderungsprogression um 33 % verglichen mit Placebo.

4.3.1.3.5 Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung) – RCT (Sensitivitätsanalyse)

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“

Studie	Operationalisierung
109MS301	<p>Eine Behinderungsprogression mittels EDSS wurde wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anstieg um $\geq 1,0$ EDSS-Punkt (24 Wochen-Bestätigung) bei einem EDSS $\geq 1,0$ zu Studienbeginn Anstieg um $\geq 1,5$ EDSS-Punkte (24 Wochen-Bestätigung) bei einem EDSS = 0 zu Studienbeginn <p>Die EDSS-Werte wurden zu jedem regulären Untersuchungstermin sowie bei jeder Untersuchung aufgrund des Verdachts auf Auftreten eines Schubs erhoben. Die untersuchenden Neurologen wurden im Umgang mit der EDSS geschult.</p> <p>Weitere Hinweise zur Operationalisierung siehe Tabelle 4-19.</p>
109MS302	wie Studie 109MS301

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ 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
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die untersuchenden Neurologen wurden im Umgang mit der EDSS geschult. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es

finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die untersuchenden Neurologen wurden im Umgang mit der EDSS geschult. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie							Behandlungsunterschied vs. Placebo					
	N ^a	Anzahl der Patienten mit Ereignis ^b	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^c	Zeit bis zur Behinderungsprogression (in Wochen) ^d	Auswertung sart und -kollektiv	Maß ^f	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
109MS301												
DMF BID	409	44	11 %	13 %	60,0	ITT (EDSS) ^e	HR	0,77		0,52	1,14	0,1893
Placebo	408	57	14 %	17 %	48,4							
109MS302												
DMF BID	359	24	7 %	8 %	- ^g	ITT (EDSS) ^e	HR	0,62		0,37	1,03	0,0630
Placebo	363	39	11 %	13 %	60,1							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Eine Behinderungsprogression mittels EDSS wurde wie folgt definiert: Anstieg um $\geq 1,0$ EDSS-Punkt (24 Wochen-Bestätigung) bei einem EDSS $\geq 1,0$ zu Studienbeginn / Anstieg um $\geq 1,5$ EDSS-Punkte (24 Wochen-Bestätigung) bei einem EDSS = 0 zu Studienbeginn.

c: basierend auf der Kaplan-Meier Produkt-Limit Methode.

d: Werte bezeichnen das 10%-Perzentil, basierend auf der Kaplan-Meier Produkt-Limit Methode.

e: Die Population in dieser Auswertung umfasste alle Patienten der ITT-Population, für die ein EDSS-Wert zu Studienbeginn vorlag.

f: Der Gruppenunterschied wurde basierend auf einem proportionalen Cox Hazard Modell, das um die Faktoren „EDSS zu Studienbeginn (EDSS $\leq 2,0$ vs. EDSS $> 2,0$)“, „Alter zu Studienbeginn (< 40 vs. ≥ 40)“ und „Region“ adjustiert wurde, ausgewertet.

g: nicht anwendbar, da der Anteil Patienten mit Behinderungsprogression im Laufe der Studie geringer war, als das angegebene Perzentil.

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich;; EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio;ITT: Intention-to-treat; SE: Standardfehler

In beiden Studien war der Anteil der Patienten mit Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung) in der DMF-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe.

109MS301

In der Studie 109MS301 war der Anteil der Patienten mit Behinderungsprogression (24 Wochen-Bestätigung) mittels EDSS in der DMF-Gruppe mit 11 % im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit 14 % niedriger. Bei der Behandlung mit DMF dauerte es 60 Wochen und in der Placebo-Gruppe 48 Wochen bis zur Progression der Behinderung (10%-Perzentil). Die HR lag bei 0,77 (95%-KI: 0,52-1,14; $p=0,1893$). Somit reduzierte eine Behandlung mit DMF das Risiko einer Behinderungsprogression (24 Wochen-Bestätigung) um 23 % verglichen mit Placebo. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant.

Die Daten der Patienten mit einer bestätigten Behinderungsprogression (nach 12 Wochen) wurden anschließend näher analysiert. Bei diesen war der Anteil ohne bestätigte Behinderungsprogression (nach 24 Wochen) in der Placebo-Gruppe größer (36 %) als in der DMF BID-Gruppe (23 %). Dies könnte folgende Ursachen haben:

- Mindestens 24 Wochen nach Beginn der Behinderungsprogression lagen für mehr Patienten der Placebo-Gruppe (16 %) im Vergleich zur DMF BID-Gruppe (14 %) keine EDSS-Werte vor. Somit konnte für diese Patienten keine Bestätigung der Behinderungsprogression erfolgen.
- Unter den Placebo-Patienten ohne bestätigte Behinderungsprogression (24 Wochen) wechselten 6 % auf eine alternative MS-Medikation noch bevor die 24-wöchige Frist zur Bestätigung ablief. Bei den DMF-Patienten gab es keine solchen Fälle. Der Wechsel auf eine alternative MS-Medikation kann einen Einfluss auf die Behinderungsprogression gehabt und evtl. zu einer Verringerung des Anteils der Patienten mit einer bestätigten Behinderungsprogression geführt haben.

109MS302

In der Studie 109MS302 lag der Anteil der Patienten mit Behinderungsprogression (24 Wochen-Bestätigung) mittels EDSS bei 7 % in der DMF-Gruppe im Vergleich zu 11 % in der Placebo-Gruppe. Bei der Behandlung mit Placebo 60 Wochen bis zur Progression der Behinderung (10%-Perzentil). Ein entsprechender Wert für DMF wurde während der Studienlaufzeit von 96 Wochen nicht erreicht. Die HR lag für DMF vs. Placebo bei 0,62 (95%-KI: 0,37-1,03; $p=0,0630$). Somit reduzierte eine Behandlung mit DMF das Risiko einer Behinderungsprogression (24 Wochen-Bestätigung) um 38 % verglichen mit Placebo. Die Unterschiede für die aktive Therapie DMF vs. Placebo waren statistisch nicht signifikant.

Die Daten der Patienten mit einer bestätigten Behinderungsprogression (nach 12 Wochen) wurden anschließend näher analysiert. Von diesen hatten wesentlich mehr Placebo-Patienten (75 %) im Vergleich zu den DMF BID-Patienten (66 %) auch eine nach 24 Wochen bestätigte

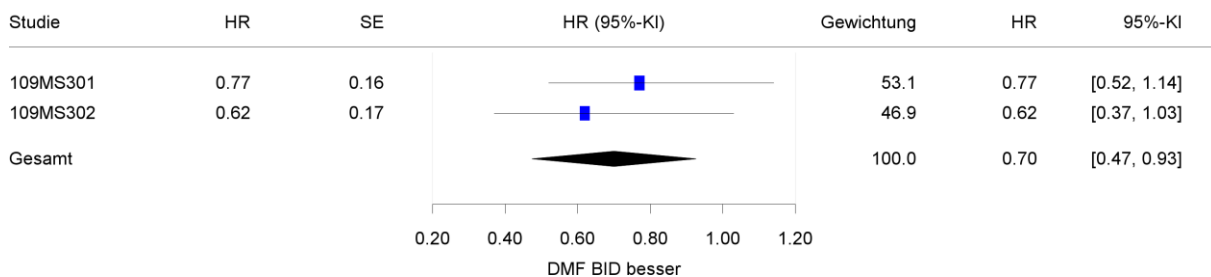
Behinderungsprogression. Das Risiko einer Behinderungsprogression wurde daher unter DMF bedeutend stärker reduziert als unter Placebo. Durch die Anwendung dieses strengeren Kriteriums für eine bestätigte Behinderungsprogression wird der Vorteil von DMF bzgl. der Behinderungsprogression vs. Placebo deutlicher.

Abbildung 6: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo

HR Behinderungsprogression nach 24 Wochen

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.42$, $df=1$, $p=0.516$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=6.07$, $p<0.001$, $\text{Tau}=0$

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik=0,516) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo ($p<0,001$). Es ergab sich eine HR in Höhe von 0,70 (95%-KI: 0,47-0,93). Somit reduzierte eine Behandlung mit DMF das Risiko einer Behinderungsprogression um 30 % verglichen mit Placebo.

4.3.1.3.6 Behinderungsprogression mittels MSFC – RCT

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Behinderungsprogression mittels MSFC“

Studie	Operationalisierung
109MS301	Mittlere Änderung der Scores in Woche 96 gegenüber Studienbeginn - sowohl für MSFC-Subskalen als auch für den Gesamtscore. Die Auswertungen der Änderungen der Z-Scores erfolgte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) (Rang-Daten, adjustiert für Region und MSFC-Score zu Studienbeginn).
109MS302	wie Studie 109MS301

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderungsprogression mittels MSFC“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels MSFC“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Behinderungsprogression mittels MSFC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD		mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD		adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD		Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo					
									Maß ^c	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
109MS301^d														
<i>25-Foot Walk Z-Score</i>														
									Mittlere Änderung des z-Score ggü. Studienbeginn					
DMF BID	395	-0,006	1,0594	-0,047	1,1325			ITT, LOCF ^b						0,1180
Placebo	396	-0,043	1,1393	-0,328	2,1051									
<i>9 HPT Z-Score</i>														
									Mittlere Änderung des z-Score ggü. Studienbeginn					
DMF BID	395	0,002	1,0394	0,042	0,6613			ITT, LOCF ^b						0,0031
Placebo	396	-0,020	1,0128	-0,034	0,6938									
<i>PASAT 3 Z-Score</i>														
									Mittlere Änderung des z-Score ggü. Studienbeginn					
DMF BID	393	0,039	0,9916	0,220	0,5796			ITT, LOCF ^b						0,0041
Placebo	395	-0,050	1,0406	0,150	0,6945									
<i>MSFC-Score</i>														
									Mittlere Änderung des MSFC-Score ggü.					
DMF BID	393	0,011	0,7680	0,087	0,4835			ITT, LOCF ^b						0,0006

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

Studie	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD		mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD		adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD		Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo					
									Maß ^c	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
									Studienbeginn					

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

Studie	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD		mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD		adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD		Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo					
									Maß ^c	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
Placebo	395	-0,038	0,7736	-0,071	0,8447									
109MS302^e														
<i>25-Foot Walk Z-Score</i>														
DMF BID	351	0,014	0,9367	-0,133	0,8139			ITT, LOCF ^b	Mittlere Änderung des z-Score ggü. Studienbeginn					0,1983
Placebo	358	0,068	0,6421	-0,239	1,3508									
<i>9 HPT Z-Score</i>														
DMF BID	351	-0,004	1,0312	0,053	0,5648			ITT, LOCF ^b	Mittlere Änderung des z-Score ggü. Studienbeginn					0,5357
Placebo	358	-0,043	1,0155	0,043	0,6095									
<i>PASAT 3 Z-Score</i>														
DMF BID	350	0,016	0,9934	0,130	0,6485			ITT, LOCF ^b	Mittlere Änderung des z-Score ggü. Studienbeginn					0,1096
Placebo	358	-0,016	1,0146	0,094	0,5848									
<i>MSFC-Score</i>														
DMF BID	350	0,008	0,6660	0,017	0,4569			ITT, LOCF ^b	Mittlere Änderung des z-Score ggü. Studienbeginn					0,0576

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

Studie	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD		mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD		adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD		Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo					
									Maß ^c	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
Placebo	358	0,003	0,6334	-0,034	0,5611									

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode fortgeschrieben. Standen hierfür keine Daten zur Verfügung, wurde der Mittelwert der Behandlungsgruppe/Visite imputiert.

c: Der Gruppenunterschied wurde mittels ANCOVA-Verfahren (Rang-Daten, adjustiert für "Region" und "MSFC-Score zu Studienbeginn") ausgewertet.

d: Die Z-Scores wurden auf Basis einer Referenzpopulation berechnet (Mittelwerte zu Studienbeginn): 25-Foot Walk (7,679; SD: 11,310); 9HPT (0,048; SD: 0,012); PASAT 3 (48,549; SD: 11,152). Die Referenzpopulation besteht aus allen Patienten der Studie.

e: Die Z-Scores wurden auf Basis einer Referenzpopulation berechnet (Mittelwerte zu Studienbeginn): 25-Foot Walk (7,098; SD: 7,095); 9HPT (0,048; SD: 0,012); PASAT 3 (47,987; SD: 11,427). Die Referenzpopulation besteht aus allen Patienten der Studie.

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

9 HPT: Nine-Hole Peg Test; ANCOVA: Kovarianzanalyse; DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; ITT: Intention-to-treat; LOCF: last observation carried forward; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; PASAT 3: 3 Seconds Paced Auditory Serial Addition Test; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

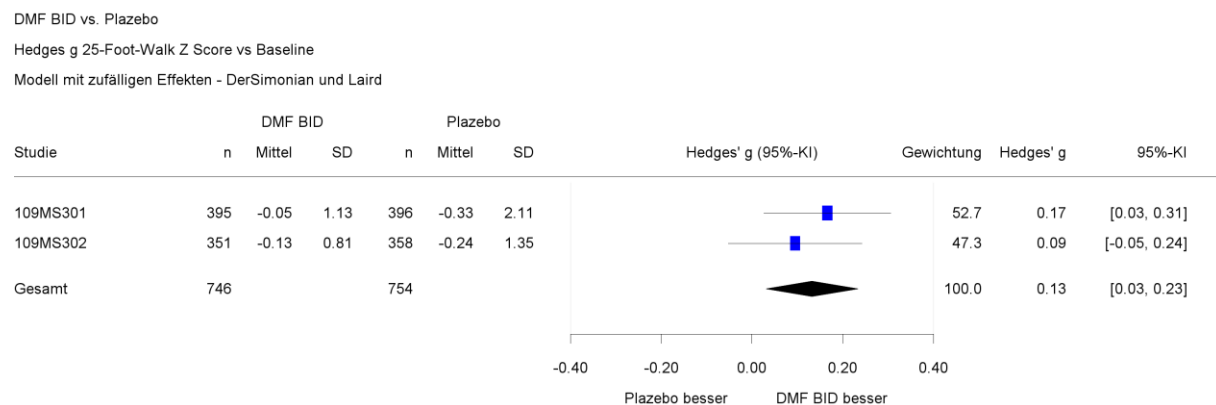
109MS301

In der Studie 109MS301 stieg der MSFC-Score unter DMF an, während er unter Placebo abnahm (0,087 vs. -0,071; $p=0,0006$)²⁴. Für den 9 HPT Z-Score (0,042 vs. -0,034; $p=0,0031$) sowie den PASAT 3 Z-Score (0,220 vs. 0,150; $p=0,0041$) zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung unter DMF gegenüber Placebo, für den 25-Foot Walk Z-Score zeigte sich eine Tendenz zugunsten von DMF gegenüber Placebo (-0,047 vs. -0,328; $p=0,1180$).

109MS302

In der Studie 109MS302 stieg der MSFC-Score unter DMF an, während er unter Placebo abnahm (0,017 vs. -0,034; $p=0,0576$). Auch bzgl. der Subskalen zeigte sich eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu Placebo: 25-Foot Walk Z-Score (-0,133 vs. -0,239; $p=0,1983$); 9 HPT Z-Score (0,053 vs. 0,043; $p=0,5357$); PASAT 3 Z-Score (0,130 vs. 0,094; $p=0,1096$).

Abbildung 7: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels MSFC - 25-Foot Walk Z-Score“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo



Heterogenität: $Q=0.47$, $df=1$, $p=0.491$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z Score=2.56, $p=0.011$, Tau=0

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „MSFC - 25-Foot Walk Z-Score“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik=0,419) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo ($p=0,011$). Es ergab sich ein Hedges' g in Höhe von 0,13 (95%-KI: 0,03-0,23).

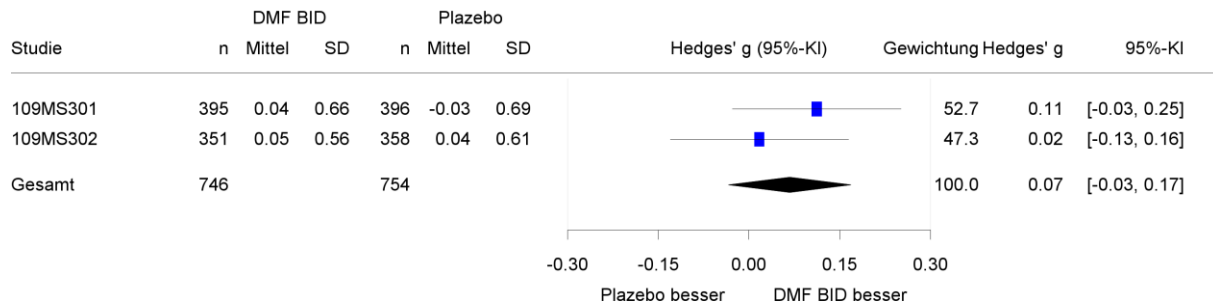
²⁴ Positive Werte stellen im MSFC eine Verbesserung dar, negative Werte eine Verschlechterung

Abbildung 8: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels MSFC - 9 HPT Z-Score“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo

Hedges g 9-HPT Z Score vs Baseline

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Heterogenität: $Q=0.84$, $df=1$, $p=0.358$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.30$, $p=0.194$, $\text{Tau}=0$

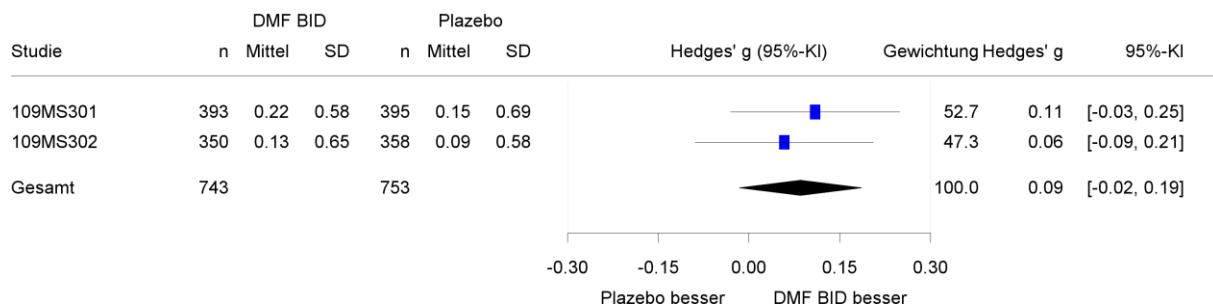
In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „MSFC - 9 HPT Z-Score“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik= $0,358$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo ($p=0,194$).

Abbildung 9: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels MSFC - PASAT 3 Z-Score“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo

Hedges g PASAT 3 Z Score vs Baseline

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Heterogenität: $Q=0.24$, $df=1$, $p=0.622$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.65$, $p=0.100$, $\text{Tau}=0$

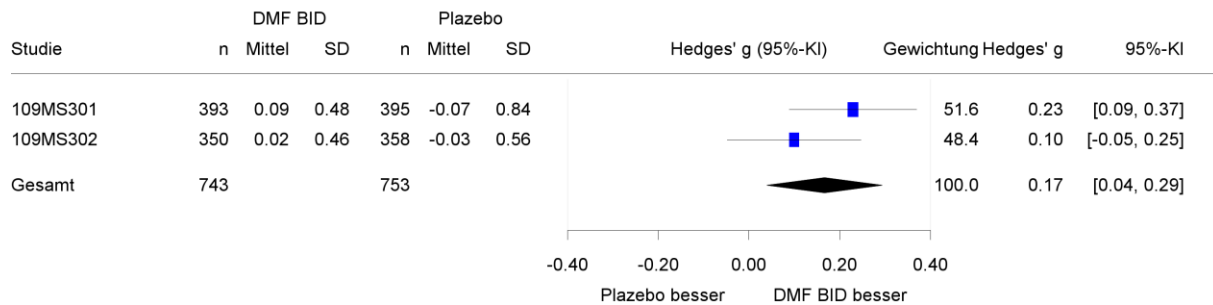
In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „MSFC - PASAT 3 Z-Score“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik= $0,622$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo ($p=0,100$).

Abbildung 10: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels MSFC - MSFC Composite Score“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo

Hedges g MSFC Composite Score vs Baseline

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Heterogenität: $Q=1.56$, $df=1$, $p=0.211$, $I^2=36.0\%$ Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=2.57$, $p=0.010$, $\text{Tau}=0.055$

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „MSFC - MSFC Composite Score“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik= $0,211$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo ($p=0,010$). Es ergab sich ein Hedges' g in Höhe von $0,17$ (95%-KI: $0,04-0,29$).

4.3.1.3.7 MS-bezogene Hospitalisierungen – RCT

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „MS-bezogenen Hospitalisierungen“

Studie	Operationalisierung
109MS301	<p>Alle Hospitalisierungen wurden als schwerwiegende UE erfasst und in die entsprechende Datenbank für UE eingetragen. Die dokumentierten Daten umfassten die Patientennummer, den „preferred term“ der Hospitalisierung, das Datum der Hospitalisierung sowie den primären Grund, der zur Hospitalisierung führte.</p> <p>Aus dem „preferred term“ wurde der Grund für die Hospitalisierung abgeleitet und wie folgt kategorisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MS-Schub • andere MS-bezogene Komplikation • andere Gründe <p>War der Grund für die Hospitalisierung unklar, erfolgte eine Anfrage an das Studienzentrum. Alle „preferred terms“ wurden mittels MedDRA Version 13.1 kodiert.</p> <p>Die jährliche Rate MS-bezogener Hospitalisierungen berechnet sich als Gesamtzahl aller MS-bezogener Hospitalisierungen aller Patienten in der Studie geteilt durch die Anzahl der Patientenjahre in der Studie; basierend auf einer negativen Binomialregression, adjustiert für den Faktor „Region“.</p>
109MS302	wie Studie 109MS301

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „MS-bezogene Hospitalisierungen“ 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
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „MS-bezogene Hospitalisierungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie					Behandlungsunterschied vs. Placebo						
	N ^a	Adjustierte jährliche Rate MS-bezogener Hospitalisierungen ^b	95%-Konfidenzintervall		Auswertungsart und -kollektiv:	Maß ^b	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
109MS301											
DMF BID	410	0,036	0,021	0,064	ITT	Rate Ratio	0,653		0,411	1,037	0,0708
Placebo	408	0,056	0,032	0,096	ITT						
109MS302											
DMF BID	359	0,038	0,023	0,061	ITT	Rate Ratio	0,676		0,419	1,091	0,1092
Placebo	363	0,055	0,036	0,086	ITT						

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Die jährliche Rate MS-bezogener Hospitalisierungen berechnet sich als Gesamtzahl aller MS-bezogener Hospitalisierungen aller Patienten in der Studie geteilt durch die Anzahl der Patientenjahre in der Studie; basierend auf einer negativen Binomialregression, adjustiert für den Faktor „Region“. Die Anzahl von MS-bezogenen Hospitalisierungen sind Werte mit einem Minimum von 0 und theoretisch keiner Obergrenze. Daher wird die Rate als Effektmaß verwendet, nämlich die Zahl pro Zeiteinheit. Das Rate Ratio ist geeignet, um die Raten der beiden Gruppen zu vergleichen.

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; ITT: Intention-to-treat; SE: Standardfehler

In beiden Studien war die adjustierte jährliche Rate MS-bezogener Hospitalisierungen in der DMF-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe.

109MS301

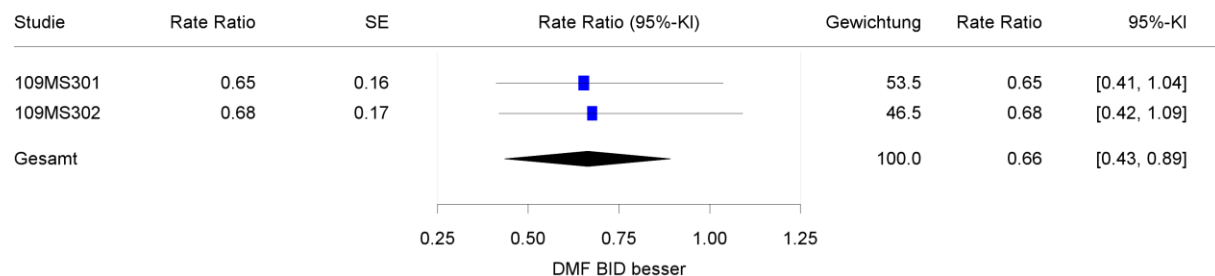
In der Studie 109MS301 lag die adjustierte jährliche Rate MS-bezogener Hospitalisierungen in der DMF-Gruppe bei 0,036 (95%-KI: 0,021-0,064) und in der Placebo-Gruppe bei 0,056 (95%-KI: 0,032-0,096). Die Rate Ratio lag bei 0,653 (95%-KI: 0,411-1,037; $p=0,0708$). Somit senkte eine Behandlung mit DMF die adjustierte jährliche Rate MS-bezogener Hospitalisierungen um 35 % im Vergleich zu Placebo.

109MS302

In der Studie 109MS302 lag die adjustierte jährliche Rate MS-bezogener Hospitalisierungen in der DMF-Gruppe bei 0,038 (95%-KI: 0,023-0,061), und in der Placebo-Gruppe bei 0,055 (95%-KI: 0,036-0,086). Die Rate Ratio für DMF vs. Placebo lag bei 0,676 (95%-KI: 0,419-1,091; $p=0,1092$). Somit senkte eine Behandlung mit DMF die adjustierte jährliche Rate MS-bezogener Hospitalisierungen um 32 % im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 11: Meta-Analyse für „MS-bezogene Hospitalisierungen“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo
Rate Ratio MS bez. Hospital
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$, $p=0.922$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=5.68, $p<0.001$, $Tau=0$

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „MS-bezogene Hospitalisierungen“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik=0,922) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo ($p<0,001$). Es ergab sich eine Rate Ratio in Höhe von 0,66 (95%-KI: 0,43-0,89). Somit senkte eine Behandlung mit DMF die adjustierte jährliche Rate MS-bezogener Hospitalisierungen um 34 % im Vergleich zu Placebo.

4.3.1.3.8 Lebensqualität mittels SF-36 – RCT

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Lebensqualität mittels SF-36“

Studie	Operationalisierung
109MS301	Mittlere Änderung der SF-36-Scores zu Woche 96 gegenüber Studienbeginn - sowohl für die Summen- als auch für die Subskalen. Die Auswertungen der Änderungen ab Studienbeginn erfolgten mittels ANCOVA-Verfahren (adjustiert für "Region" und "Wert der Komponenten-Skala des SF-36 zu Studienbeginn"). Es wurde die Version 1.0 des SF-36 verwendet.
109MS302	wie Studie 109MS301

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität mittels 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
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Lebensqualität mittels SF-36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie							Behandlungsunterschied vs. Placebo					
	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD		mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^d		adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ^c
109MS301												
Summenskalen												
<i>Summenscore „körperliche Gesundheit“ (PCS)</i>												
DMF BID	400	42,91	10,020	0,45	7,140			ITT, REM-Imputation ^b	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn			0,0003
Placebo	389	43,29	10,197	-1,36	7,247							
<i>Summenscore „psychische Gesundheit“ (MCS)</i>												
DMF BID	400	45,26	10,926	0,20	10,100			s.o.	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn			0,0651
Placebo	389	45,70	11,151	-1,06	8,914							
Subskalen												
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>												
DMF BID	405	67,22	25,531	0,40	17,343			s.o.	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn			0,0011
Placebo	396	68,72	25,583	-3,73	17,305							
<i>Körperliche Rollenfunktion</i>												
DMF BID	404	55,55	41,182	2,76	37,946			s.o.	Mittlere			0,0001

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

Studie							Behandlungsunterschied vs. Placebo							
	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD		mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^d		adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD		Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ^c	
									Änderung ggü. Studienbeginn					

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

Studie							Behandlungsunterschied vs. Placebo						
	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD		mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^d		adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD		Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ^c
Placebo	395	56,39	41,028	-6,26	37,187								
<i>Körperliche Schmerzen</i>													
DMF BID	405	67,76	25,539	-0,01	20,840			s.o.	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn				0,1997
Placebo	398	68,43	26,880	-1,88	20,238								
<i>Allgemeine Gesundheit</i>													
DMF BID	402	54,48	20,048	1,65	14,772			s.o.	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn				0,0006
Placebo	394	54,00	20,401	-1,58	15,751								
<i>Vitalität</i>													
DMF BID	404	47,89	21,007	1,15	17,059			s.o.	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn				0,0376
Placebo	396	49,77	19,778	-1,69	15,834								
<i>Soziale Funktionsfähigkeit</i>													
DMF BID	405	69,85	25,063	0,30	22,340			s.o.	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn				0,0055
Placebo	398	71,64	25,792	-4,03	19,695								
<i>Emotionale Rollenfunktion</i>													

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

Studie							Behandlungsunterschied vs. Placebo							
	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD		mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^d		adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD		Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ^c	
DMF BID	404	65,92	40,068	-0,97	37,710			s.o.	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn					0,0080
Placebo	395	63,88	41,280	-5,91	37,448									
<i>Psychisches Wohlbefinden</i>														
DMF BID	404	64,70	19,764	1,23	17,114			s.o.	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn					0,1016
Placebo	396	66,02	18,990	-0,96	15,460									
109MS302														
Summenskalen														
<i>Summenscore „körperliche Gesundheit“ (PCS)</i>														
DMF BID	341	43,07	9,907	0,49	7,854			s.o.	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn					0,0217
Placebo	344	42,94	9,898	-0,71	7,429									
<i>Summenscore „psychische Gesundheit“ (MCS)</i>														
DMF BID	341	45,42	11,370	0,45	9,795			s.o.	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn					0,1671
Placebo	344	44,76	10,728	-0,07	10,170									
Subskalen														

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

Studie							Behandlungsunterschied vs. Placebo									
	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^d	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ^c						
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>																
DMF BID	349	67,01	26,925	0,77	18,915						Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn					0,0250
Placebo	352	67,25	25,825	-2,15	18,949											
<i>Körperliche Rollenfunktion</i>																
DMF BID	348	54,41	42,177	3,15	39,285						Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn					0,0348
Placebo	351	54,84	41,379	-2,24	36,683											
<i>Körperliche Schmerzen</i>																
DMF BID	349	69,58	25,268	0,15	23,289						Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn					0,1930
Placebo	351	68,48	25,682	-1,28	21,761											
<i>Allgemeine Gesundheit</i>																
DMF BID	345	53,18	21,688	1,67	17,634						Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn					0,0243
Placebo	348	52,27	18,894	-0,58	15,757											
<i>Vitalität</i>																

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

Studie							Behandlungsunterschied vs. Placebo							
	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD		mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^d		adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD		Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ^c	
DMF BID	347	50,81	21,346	2,01	19,199			s.o.	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn					0,0788
Placebo	349	49,76	21,147	0,36	17,654									
<i>Soziale Funktionsfähigkeit</i>														
DMF BID	349	70,63	24,614	0,57	21,450			s.o.	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn					0,1792
Placebo	350	68,96	24,905	-0,58	23,013									
<i>Emotionale Rollenfunktion</i>														
DMF BID	346	62,62	41,116	-0,96	38,423			s.o.	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn					0,3270
Placebo	348	62,60	41,392	-3,34	40,494									
<i>Psychisches Wohlbefinden</i>														
DMF BID	347	65,31	20,047	1,65	16,351			s.o.	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn					0,1057
Placebo	349	63,95	18,388	0,59	17,758									

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.

b: Fehlende Werte wurden mittels eines Modells mit zufälligen Effekten imputiert.

c: Der Gruppenunterschied wurde mittels ANCOVA-Verfahren (adjustiert für "Region" und "Wert der Komponenten-Skala des SF-36 zu Studienbeginn") ausgewertet.

d: Eine positive Änderung zeigt eine Verbesserung an.

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

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

ANCOVA: Kovarianzanalyse; DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; ITT: Intention-to-treat; LOCF: last observation carried forward; MCS: Mental component scale; PCS: Physical component scale; REM: Modell mit zufälligen Effekten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

In beiden Studien war das physische Wohlbefinden in der DMF-Gruppe signifikant besser im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

109MS301

In der Studie 109MS301 lag die mittlere Änderung des Wertes des Summenscores „körperliche Gesundheit“ 96 Wochen nach Studienbeginn in der DMF-Gruppe bei 0,45 (SD: 7,140) und in der Placebo-Gruppe bei -1,36 (SD: 7,247). Somit haben sich die allgemeine körperliche Gesundheit und Funktionalität unter DMF verbessert, während sie sich unter Placebo verschlechterten. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p=0,0003$).

Die mittlere Änderung des Wertes des Summenscores „psychische Gesundheit“ lag in der DMF-Gruppe bei 0,20 (SD: 10,100) und in der Placebo Gruppe bei -1,06 (SD: 8,914). Somit haben sich die psychischen Aspekte des Gesundheitszustands unter DMF leicht verbessert, während sie sich unter Placebo verschlechterten. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,0651$).

109MS302

In der Studie 109MS302 lag die mittlere Änderung des Wertes des Summenscores „körperliche Gesundheit“ 96 Wochen nach Studienbeginn in der DMF-Gruppe bei 0,49 (SD: 7,854) und in der Placebo-Gruppe bei -0,71 (SD: 7,429). Somit haben sich die allgemeine körperliche Gesundheit und Funktionalität unter DMF verbessert, während sie sich unter Placebo verschlechterten. Der Unterschied statistisch signifikant ($p=0,0217$).

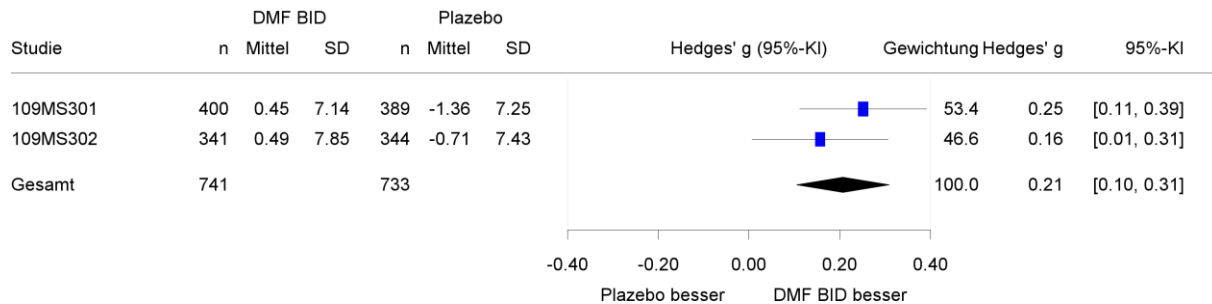
Die mittlere Änderung des Wertes des Summenscores „psychische Gesundheit“ lag in der DMF-Gruppe bei 0,45 (SD: 9,795) und in der Placebo Gruppe bei -0,07 (SD: 10,170). Somit haben sich die psychischen Aspekte des Gesundheitszustands unter DMF leicht verbessert, während sie sich unter Placebo marginal verschlechterten. Der Unterschied im Vergleich zu Placebo waren jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,1671$).

Abbildung 12: Meta-Analyse für „Lebensqualität mittels SF-36: Summenscore „körperliche Gesundheit“ (PCS)“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo

Hedges g SF-36 PCS vs Baseline

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Heterogenität: $Q=0.82$, $df=1$, $p=0.367$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z Score=3.97, $p<0.001$, Tau=0

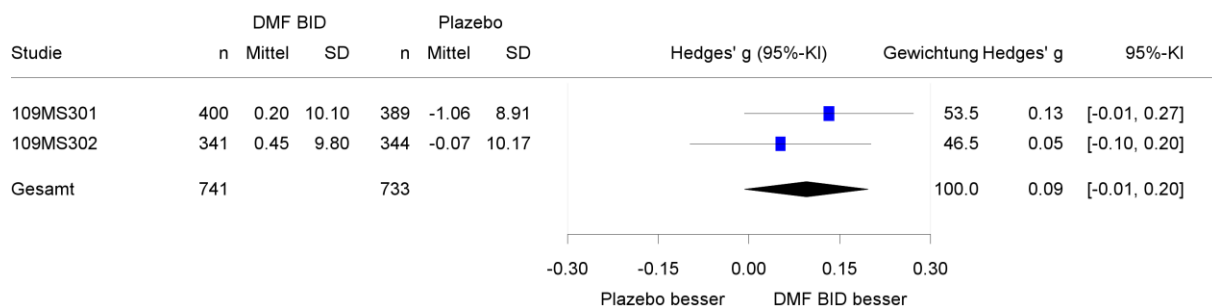
In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Lebensqualität mittels SF-36: Summenscore „körperliche Gesundheit“ (PCS) bei homogener Datenlage (p -Wert der Q-Statistik=0,367) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo ($p<0,001$). Es ergab sich ein Hedges' g in Höhe von 0,21 (95%-KI: 0,10-0,31). Somit zeigte sich für die allgemeine körperliche Gesundheit und Funktionalität eine Überlegenheit von DMF im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 13: Meta-Analyse für „Lebensqualität mittels SF-36: Summenscore „psychische Gesundheit“ (MCS)“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo

Hedges g SF-36 MCS vs Baseline

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Heterogenität: $Q=0.59$, $df=1$, $p=0.444$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z Score=1.82, $p=0.069$, Tau=0

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Lebensqualität mittels SF-36: Summenscore „psychische Gesundheit“ (MCS)“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q-Statistik=0,444) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo ($p=0,069$).

4.3.1.3.9 Lebensqualität mittels EQ-5D – RCT

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Lebensqualität mittels EQ-5D“

Studie	Operationalisierung
109MS301	Mittlere Änderung der EQ-5D Index-Wertes und der VAS zu Woche 96 gegenüber Studienbeginn. Die Auswertungen der Änderungen ab Studienbeginn erfolgten mittels ANCOVA-Verfahren (adjustiert für "Region" und "Wert der Komponenten-Skala des EQ-5D zu Studienbeginn").
109MS302	wie Studie 109MS301

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität mittels EQ-5D“ 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
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde für den Index-Wert sowie die VAS adäquat umgesetzt, aber nicht für die Subskalen. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen (Ausnahme: hohes Verzerrungspotenzial für die Subskalen).

109MS302

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde für den Index-Wert sowie die VAS adäquat umgesetzt, aber nicht für die Subskalen. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen (Ausnahme: hohes Verzerrungspotenzial für die Subskalen).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für “Lebensqualität mittels EQ-5D“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie									Behandlungsunterschied vs. Placebo					
	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD		mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^d		adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD		Auswertungsart und -kollektiv	Maß ^c	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
109MS301														
<i>EQ-5D-Index</i>														
DMF BID	402	0,72	0,227	0,00	0,200			ITT, REM-Imputation ^b	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn					0,0910
Placebo	395	0,71	0,245	-0,01	0,201									
<i>VAS</i>														
DMF BID	403	69,90	19,056	-0,28	15,654			ITT, REM-Imputation ^b	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn					0,0008
Placebo	396	70,76	19,261	-4,23	17,826									
109MS302														
<i>EQ-5D-Index</i>														
DMF BID	345	0,72	0,220	0,01	0,213			ITT, REM-Imputation ^b	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn					0,1454
Placebo	349	0,71	0,219	0,00	0,198									
<i>VAS</i>														
DMF BID	347	69,87	18,634	-1,64	17,941			ITT, REM-Imputation ^b	Mittlere Änderung ggü.					0,1783

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

Studie								Behandlungsunterschied vs. Placebo						
	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD		mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^d		adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD		Auswertungsart und -kollektiv	Maß ^c	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
									Studienbeginn					
Placebo	350	67,99	19,096	-2,39	17,855									

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.

b: Fehlende Werte wurden mittels eines Modells mit zufälligen Effekten imputiert.

c: Der Gruppenunterschied wurde mittels ANCOVA-Verfahren (adjustiert für "Region" und "Wert der Komponenten-Skala des EQ-5D zu Studienbeginn") ausgewertet.

d: Eine positive Änderung zeigt eine Verbesserung an.

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

ANCOVA: Kovarianzanalyse; DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; EQ-5D: EuroQol Five Dimensions; ITT: Intention-to-treat; REM: Modell mit zufälligen Effekten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Lebensqualität mittels EQ-5D (Antworten für jeweilige Dimension)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 1)

Studie	Beweglichkeit/Mobilität				Selbstversorgung				Alltägliche Tätigkeiten			
	n ^a	Probleme (n, (%))			n ^a	Probleme (n, (%))			n ^a	Probleme (n, (%))		
		keine	mäßige	extreme		keine	mäßige	extreme		keine	mäßige	extreme
109MS301												
<i>Verteilung der Antworten zu Studienbeginn</i>												
DMF BID	405	217 (54)	188 (46)	0	404	359 (89)	45 (11)	0	403	226 (56)	170 (42)	7 (2)
Placebo	397	214 (54)	183 (46)	0	397	340 (86)	55 (14)	2 (<1)	396	207 (52)	176 (44)	13 (3)
<i>Verteilung der Antworten nach 96 Wochen</i>												
DMF BID	305	182 (60)	123 (40)	0	304	271 (89)	32 (11)	1 (<1)	302	176 (58)	122 (40)	4 (1)
Placebo	274	138 (50)	134 (49)	2 (<1)	273	232 (85)	39 (14)	2 (<1)	271	141 (52)	126 (46)	4 (1)
109MS302												
<i>Verteilung der Antworten zu Studienbeginn</i>												
DMF BID	347	163 (47)	183 (53)	1 (<1)	347	300 (86)	45 (13)	2 (<1)	345	184 (53)	152 (44)	9 (3)
Placebo	352	172 (49)	180 (51)	0	352	309 (88)	42 (12)	1 (<1)	351	173 (49)	173 (49)	5 (1)
<i>Verteilung der Antworten nach 96 Wochen</i>												
DMF BID	262	143 (55)	118 (45)	1 (<1)	262	227 (87)	34 (13)	1 (<1)	261	151 (58)	107 (41)	3 (1)
Placebo	251	121 (48)	129 (51)	1 (<1)	251	220 (88)	29 (12)	2 (<1)	248	131 (53)	111 (45)	6 (2)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Lebensqualität mittels EQ-5D (Antworten für jeweilige Dimension)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 2)

Studie	Schmerzen/Körperliche Beschwerden				Angst/Niedergeschlagenheit			
	n ^a	Probleme (n, (%))			n ^a	Probleme (n, (%))		
		keine	mäßige	extreme		keine	mäßige	extreme
109MS301								
<i>Verteilung der Antworten zu Studienbeginn</i>								
DMF BID	405	168 (41)	222 (55)	15 (4)	405	184 (45)	202 (50)	19 (5)
Placebo	396	158 (40)	222 (56)	16 (4)	397	203 (51)	172 (43)	22 (6)
<i>Verteilung der Antworten nach 96 Wochen</i>								
DMF BID	305	131 (43)	168 (55)	6 (2)	305	158 (52)	135 (44)	12 (4)
Placebo	273	117 (43)	145 (53)	11 (4)	274	137 (50)	121 (44)	16 (6)
109MS302								
<i>Verteilung der Antworten zu Studienbeginn</i>								
DMF BID	347	140 (40)	198 (57)	9 (3)	347	149 (43)	185 (53)	13 (4)
Placebo	351	141 (40)	200 (57)	10 (3)	351	149 (42)	188 (54)	14 (4)
<i>Verteilung der Antworten nach 96 Wochen</i>								
DMF BID	262	106 (40)	151 (58)	5 (2)	262	118 (45)	142 (54)	2 (<1)
Placebo	249	106 (43)	136 (55)	7 (3)	249	107 (43)	136 (55)	6 (2)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

109MS301

Nach 96 Wochen zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen keine Veränderung der Lebensqualität mittels EQ-5D-Index im Vergleich zu Studienbeginn. Die mittlere Änderung in der Placebo-Gruppe lag bei -0,01 (SD: 0,201) im Vergleich zu 0,00 Punkten (SD: 0,200) in der DMF-Gruppe ($p=0,0910$). Die Lebensqualität gemessen mittels VAS verschlechterte sich in der Placebo-Gruppe (-4,23 Punkte) stärker als in der DMF-Gruppe (-0,28 Punkte) ($p=0,0008$). Somit zeigte sich hinsichtlich der mittels EQ-5D gemessenen Lebensqualität der Patienten eine Überlegenheit von DMF im Vergleich zu Placebo.

109MS302

Nach 96 Wochen zeigte sich in allen Behandlungsgruppen keine Veränderung der Lebensqualität mittels EQ-5D-Index im Vergleich zu Studienbeginn. Die mittlere Änderung in der Placebo-Gruppe lag bei 0,00 (SD: 0,198) im Vergleich zu 0,01 Punkten (SD: 0,213) in der DMF-Gruppe ($p=0,1454$ vs. Placebo).

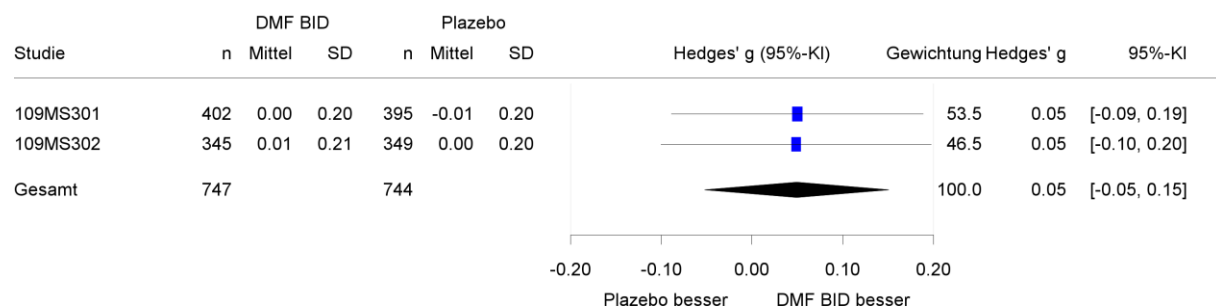
Die Lebensqualität gemessen mittels VAS verschlechterte sich in der Placebo-Gruppe (-2,39 Punkte) stärker als in der DMF-Gruppe (-1,64 Punkte; $p=0,1783$ vs. Placebo). Somit zeigte sich hinsichtlich der mittels EQ-5D gemessenen Lebensqualität der Patienten eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 14: Meta-Analyse für „Lebensqualität mittels EQ-5D - EQ-5D-Index“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo

Hedges g EQ-5D Index Score vs Baseline

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=0.990$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z Score=0.95, $p=0.342$, Tau=0

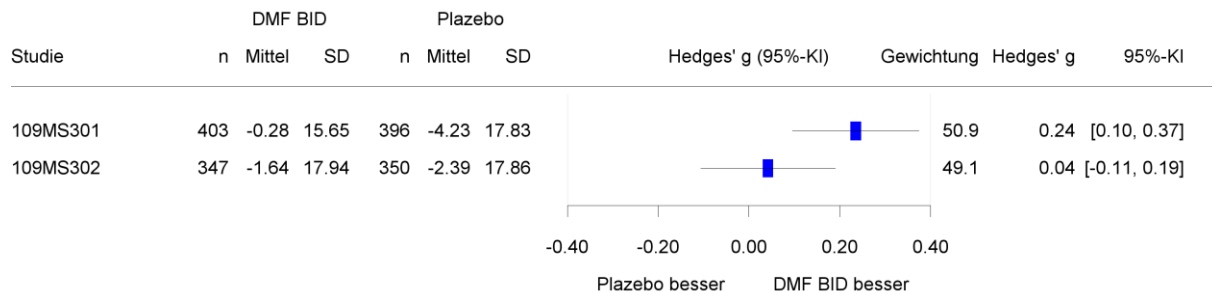
In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Lebensqualität mittels EQ-5D - EQ-5D-Index“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik=0,990) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo ($p=0,342$). Es ergab sich ein Hedges' g in Höhe von 0,05 (95%-KI: -0,05-0,15).

Abbildung 15: Meta-Analyse für „Lebensqualität mittels EQ-5D - VAS“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo

Hedges g EQ-5D Subject Assessment of Health vs Baseline

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Heterogenität: $Q=3.47$, $df=1$, $p=0.062$, $I^2=71.2\%$

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Lebensqualität mittels EQ-5D - VAS“ eine Heterogenität (p -Wert der Q -Statistik=0,062). Ein gemeinsamer Schätzer wurde daher nicht berechnet. Dabei war der DMF-Vorteil in der Studie 109MS301 statistisch signifikant und in der Studie 109MS302 statistisch nicht signifikant.

Um die Gründe für die vorliegende Heterogenität zu untersuchen, wurden folgende Faktoren betrachtet:

1. Verzerrungspotenzial der Studien 109MS301 und 109MS302 auf Endpunktebene
2. Potenziell relevante klinische Faktoren bzgl. des betrachteten Endpunkts

Beide Studien weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf der Ebene des Endpunkts „Lebensqualität mittels EQ-5D - VAS“ auf.

Der Einfluss potenziell relevanter klinischer Faktoren wurde im Rahmen post-hoc durchgeführter Subgruppenanalysen untersucht [51; 52]. Hierbei zeigten sich numerisch leicht unterschiedliche Effekte für die Subgruppenmerkmale „Alter“, „McDonald-Kriterien zu Studienbeginn“ und „Medikamentöse Vorbehandlung der MS“, welche als Ursache für die Heterogenität in Frage kommen könnten. Diese Unterschiede waren jedoch nur marginal. Für weitere untersuchte Subgruppenmerkmale gab es keine Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation.

4.3.1.3.10 Lebensqualität mittels VAS – RCT

Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Lebensqualität mittels VAS“

Studie	Operationalisierung
109MS301	Absolute Änderung des VAS-Wertes (Skala von 0-100) zu Woche 96 gegenüber Studienbeginn. Die Patienten wurden gebeten eine vertikale Linie auf der VAS einzuzeichnen, die ihr Wohlbefinden darstellen soll. Die Auswertungen der Änderungen ab Studienbeginn erfolgten mittels ANCOVA-Verfahren (adjustiert für "Region" und "VAS-Wert zu Studienbeginn").
109MS302	wie Studie 109MS301

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität mittels VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Lebensqualität mittels VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie							Behandlungsunterschied vs. Placebo						
	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD		mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD		adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD	Auswertungsart und -kollektiv	Maß ^c	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
109MS301													
DMF BID	406	65,1	21,41	-0,8	19,82			ITT, REM-Imputation ^b	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn				0,0031
Placebo	400	64,3	22,75	-4,0	22,34								
109MS302													
DMF BID	351	64,2	21,82	0,3	22,01			ITT, REM-Imputation ^b	Mittlere Änderung ggü. Studienbeginn				0,0003
Placebo	355	63,1	22,12	-3,9	21,24								

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.

b: Fehlende Werte wurden mittels eines Modells mit zufälligen Effekten imputiert.

c: Der Gruppenunterschied wurde mittels ANCOVA-Verfahren (adjustiert für "Region" und "VAS-Wert zu Studienbeginn") ausgewertet.

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

ANCOVA: Kovarianzanalyse; DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; ITT: Intention-to-treat; REM: Modell mit zufälligen Effekten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala

109MS301

Nach zwei Jahren verschlechterte sich die Lebensqualität gemessen mittels VAS bzgl. der Gesamteinschätzung des Wohlbefindens in der Placebo-Gruppe (-4,0 Punkte; SD: 22,34), während sie in der DMF-Gruppe nur marginal zurückging (-0,8 Punkte; SD: 19,82).

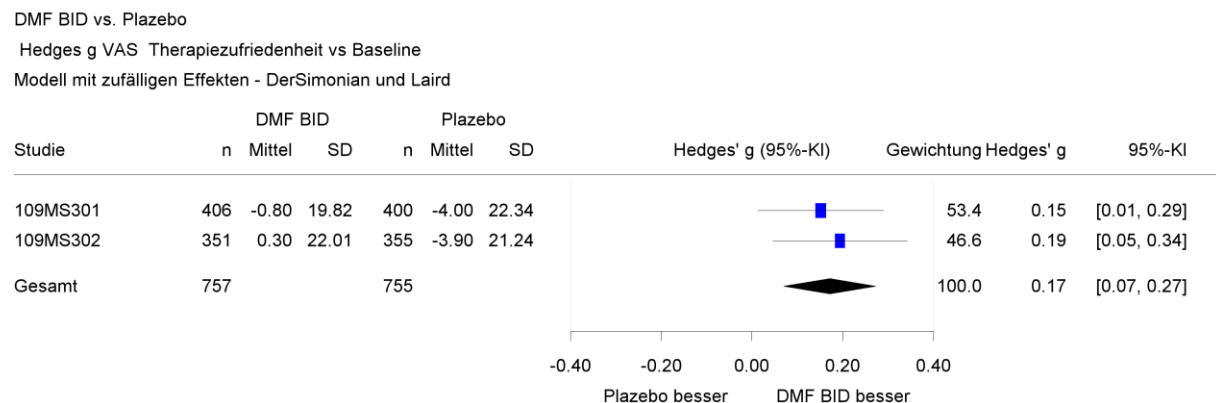
Für die Lebensqualität mittels VAS bzgl. der Gesamteinschätzung des Wohlbefindens zeigte sich eine Überlegenheit von DMF im Vergleich zu Placebo. Das Ergebnis war statistisch signifikant ($p=0,0031$).

109MS302

Nach zwei Jahren verschlechterte sich die Lebensqualität gemessen mittels VAS bzgl. der Gesamteinschätzung des Wohlbefindens in der Placebo-Gruppe (-3,9 Punkte; SD: 21,24), während sie sich in der DMF-Gruppe um 0,3 Punkte (SD: 22,01) verbesserte.

Für die Lebensqualität mittels VAS bzgl. der Gesamteinschätzung des Wohlbefindens zeigte sich eine Überlegenheit von DMF im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse waren statistisch signifikant ($p=0,0003$).

Abbildung 16: Meta-Analyse für „Lebensqualität mittels VAS“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo



Heterogenität: $Q=0.17$, $df=1$, $p=0.680$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=3.32$, $p<0.001$, $\text{Tau}=0$

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Lebensqualität mittels VAS“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik= $0,680$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo ($p<0,001$). Es ergab sich ein Hedges' g in Höhe von $0,17$ (95%-KI: $0,07-0,27$). Somit zeigte sich für die Gesamteinschätzung des Wohlbefindens der Patienten eine Überlegenheit von DMF im Vergleich zu Placebo.

4.3.1.3.11 Gesamtrate Todesfälle – RCT

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Gesamtrate Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
109MS301	Es wurden im Rahmen des Monitoring für UE alle Todesfälle erfasst. Zusätzlich wurde(n) die Todesursache(n) dokumentiert.
109MS302	Es wurden im Rahmen des Monitoring für UE alle Todesfälle erfasst. Zusätzlich wurde(n) die Todesursache(n) dokumentiert.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtrate Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Gesamtrate Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie					Behandlungsunterschied vs. Placebo				
	N ^a	Anzahl Pa- tienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%- Konfidenz- intervall	p-Wert ^b
109MS301									
DMF BID	410	1	0,24 %	SP	RR	2,99	kA	0,12 – 73,07	1,000
Placebo	408	0	0,00 %						
					OR	2,99	kA	0,12 – 73,68	
109MS302									
DMF BID	359	0	0,00 %	SP	RR	0,34	kA	0,01 – 8,25	1,000
Placebo	363	1	0,28 %						
					OR	0,34	kA	0,01 – 8,28	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Exakter Test nach Fisher (zweiseitig)

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (kA)

DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; SE: Standardfehler, SP: Safety Population, RR: Relatives Risiko, OR: Odds Ratio, ARR: absolute Risikoreduktion

c: Die ARR wurde nicht berechnet.

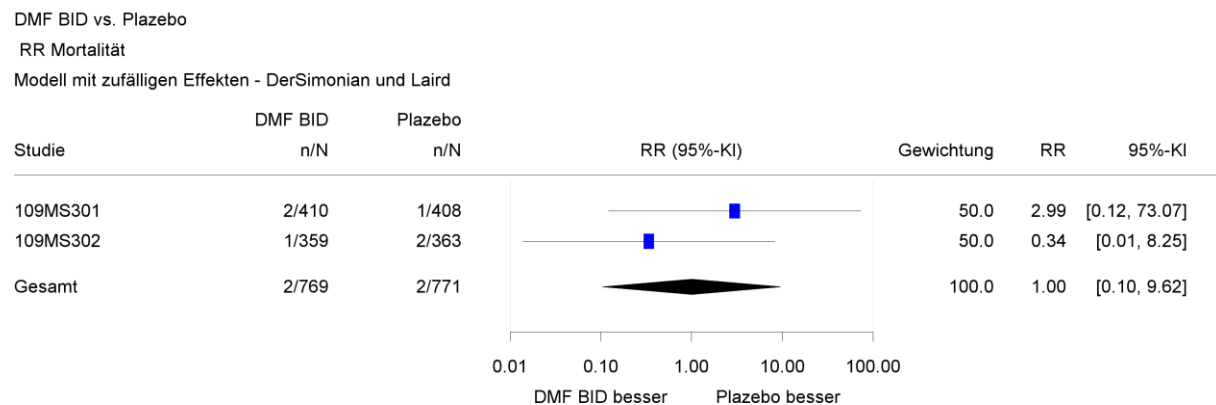
109MS301

In der Studie 109MS301 trat in der DMF-Gruppe ein Todesfall (Verkehrsunfall mit tödlichen Verletzungen) auf. Dieser Todesfall stand in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation. In der Placebo-Gruppe traten keine Todesfälle auf. Der Unterschied war aufgrund der geringen Ereigniszahl statistisch nicht signifikant ($p=1,000$).²⁵

109MS302

In der Studie 109MS302 trat in der Placebo-Gruppe ein Todesfall (ischämischer Schlaganfall) auf. Dieser Todesfall stand in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation. In der DMF-Gruppe traten keine Todesfälle auf.²⁶ Der jeweilige Unterschied war aufgrund der geringen Ereigniszahl statistisch nicht signifikant ($p=1,000$).

Abbildung 17: Meta-Analyse für „Gesamtrate Todesfälle“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo



Heterogenität: $Q=0.89$, $df=1$, $p=0.344$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z Score=0.00, $p=0.998$, Tau=0

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Gesamtrate Todesfälle“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik=0,344) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo ($p=0,998$) (OR = 1,00 ; 95%-KI 0,10 – 9,66). Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde bei Vorliegen von $n=0$ Fällen jeweils ein Korrekturwert in Höhe von 0,5 addiert. In der Abbildung 17 ergibt dies ein zusätzliches Ereignis im Vergleich zur Tabelle 4-44, das auf die mathematische Rundung auf eine volle Zahl zurückzuführen ist. Die Gesamtrate Todesfälle war unter der Behandlung mit DMF vergleichbar mit Placebo.

²⁵ Bei 3 mal täglicher Gabe trat ebenfalls ein Todesfall in der DMF Gruppe auf (Verkehrsunfall)

²⁶ Bei 3 mal täglicher Gabe von DMF trat ein Todesfall auf (aufgrund von MS, tumorartige Form oder Marburg-Typ MS)

4.3.1.3.12 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) – RCT

Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)“

Studie	Operationalisierung
109MS301	Alle im Rahmen der Sicherheitsuntersuchungen dokumentierten UE, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Die Gesamtrate UE umfasst den Anteil Patienten mit mindestens einem UE. Alle erfassten UE wurden nach MedDRA (Version 13.1) klassifiziert.
109MS302	wie Studie 109MS301

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)“ 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
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie					Behandlungsunterschied vs. Placebo				
	N ^a	Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis	Auswertungsart und -kollektiv	Maß ^c	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ^b
109MS301									
DMF BID	410	395	96 %	SP	RR	1,02	kA	0,99 – 1,05	0,3121
Placebo	408	387	95 %						
					OR	1,43	kA	0,73 – 2,81	kA
					ARR	kA	kA	kA	kA
109MS302									
DMF BID	359	338	94 %	SP	RR	1,03	kA	0,99 – 1,07	0,2454
Placebo	363	333	92 %						
					OR	1,45	kA	0,81 – 2,58	kA
					ARR	kA	kA	kA	kA

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Exakter Test nach Fisher (zweiseitig)

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (kA)

DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; SE: Standardfehler, SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko, OR: Odds Ratio, ARR: absolute Risikoreduktion

c: Die ARR wurde für die unerwünschten Ereignisse (UE) nicht berechnet, da in den Studien nicht der Effekt von DMF auf die UEs getestet wurde, sondern das Auftreten von UEs dokumentiert wurde.

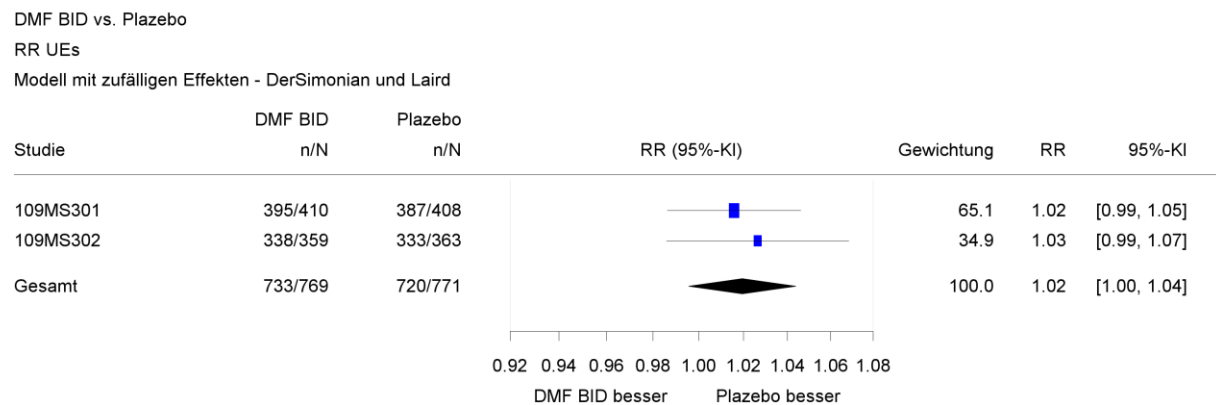
109MS301

In der Studie 109MS301 war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der DMF- und Placebo-Gruppe vergleichbar (96 % vs. 95 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,3121$).

109MS302

In der Studie 109MS302 war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der DMF- und Placebo-Gruppe vergleichbar (94 % vs. 92 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,2454$).

Abbildung 18: Meta-Analyse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo



Heterogenität: $Q=0.18$, $df=1$, $p=0.674$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.58, $p=0.113$, Tau=0

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik=0,674) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo ($p=0,113$) (OR = 1,44 ; 95%-KI: 0,93 – 2,24).

Die Tabelle 4-G stellt Nebenwirkungen dar, die bei DMF im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten häufiger berichtet wurden. Sie basiert auf 769 Patienten, die DMF BID erhielten und 771 Patienten, die Placebo erhielten aus den Studien 301 und 302.

Die Nebenwirkungen wurden gemäß MedDRA als „bevorzugte Bezeichnung“ den MedDRA-Systemorganklassen zugeordnet. Die Häufigkeitsangaben der unten aufgeführten Nebenwirkungen werden folgenden Kategorien zugeordnet:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 4-G: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen von DMF BID

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gastroenteritis	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Brennen	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl	Sehr häufig
	Hitzewallung	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Schmerzen Oberbauch	Sehr häufig
	Abdominalschmerz	Sehr häufig
	Erbrechen	Häufig
	Dyspepsie	Häufig
	Gastritis	Häufig
	Gastrointestinale Erkrankung	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Häufig
	Ausschlag	Häufig
	Erythem	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Wärmegefühl	Häufig

Quelle: [5]

4.3.1.3.13 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCT

Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“

Studie	Operationalisierung
109MS301	<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • den Tod eines Patienten zur Folge haben • vom Prüfarzt als unmittelbar lebensbedrohend beurteilt werden – das schließt keine Ereignisse ein, die bei einem schwereren Verlauf tödlich enden können • einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen • eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Invalidität zur Folge haben • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen <p>Ein SUE ist ebenfalls ein wichtiges medizinisches Ereignis, das – nach Beurteilung des Prüfarztes – den Patienten gefährdet oder ein Eingreifen notwendig macht, um oben genannte Schäden zu verhindern.</p> <p>Alle erfassten UE wurden nach MedDRA (Version 13.1) klassifiziert.</p>
109MS302	wie Studie 109MS301

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ 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
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie					Behandlungsunterschied vs. Placebo				
	N ^a	Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis	Auswertungsart und -kollektiv	Maß ^c	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ^b
109MS301									
DMF BID	410	74	18 %	SP	RR	0,86	kA	0,65 – 1,13	0,2908
Placebo	408	86	21 %						
					OR	0,82	kA	0,58 – 1,17	kA
					ARR	kA	kA	kA	kA
109MS302									
DMF BID	359	61	17 %	SP	RR	0,78	kA	0,58 – 1,05	0,1102
Placebo	363	79	22 %						
					OR	0,74	kA	0,51 – 1,07	kA
					ARR	kA	kA	kA	kA

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Exakter Test nach Fisher (zweiseitig)

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (kA)

DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; SE: Standardfehler, SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko, OR: Odds Ratio, ARR: absolute Risikoreduktion

c: Die ARR wurde bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) nicht berechnet, da in den Studien nicht der Effekt von DMF auf die SUEs getestet wurde, sondern das Auftreten von SUEs dokumentiert wurde.

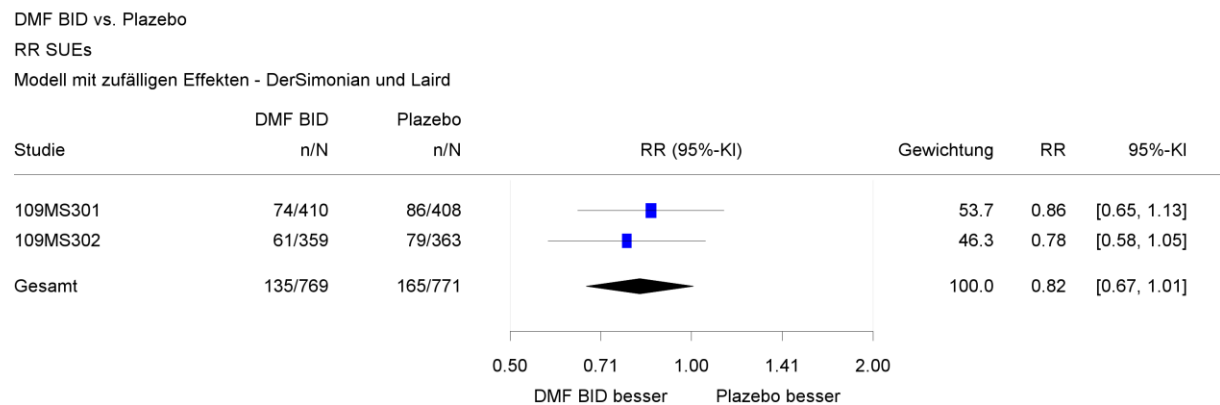
109MS301

In der Studie 109MS301 lag die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der DMF-Gruppe bei 18 % und in der Placebo-Gruppe bei 21 %. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,2908$)

109MS302

In der Studie 109MS302 lag die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der DMF-Gruppe bei jeweils 17 % und in der Placebo-Gruppe bei 22 %. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,1102$; $p=0,1304$)

Abbildung 19: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo



Heterogenität: $Q=0.19$, $df=1$, $p=0.659$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.90, $p=0.058$, Tau=0

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik=0,659) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo ($p=0,058$) (OR = 0,78 ; 95%-KI: 0,61 – 1,01).

4.3.1.3.14 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
109MS301	Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund UE
109MS302	Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund UE

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter 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
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie					Behandlungsunterschied vs. Placebo				
	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis	Auswertungsart und -kollektiv	Maß ^c	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ^b
109MS301									
DMF BID	410	65	16 %	SP	RR	1,18	kA	0,84 – 1,64	0,3740
Placebo	408	55	13 %						
					OR	1,21	kA	0,82 – 1,78	kA
					ARR	kA	kA	kA	kA
109MS302									
DMF BID	359	44	12 %	SP	RR	1,17	kA	0,78 – 1,76	0,4826
Placebo	363	38	10 %						
					OR	1,19	kA	0,75 – 1,89	kA
					ARR	kA	kA	kA	kA

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Exakter Test nach Fisher (zweiseitig)

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (kA)

DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; SE: Standardfehler, SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko, OR: Odds Ratio, ARR: absolute Risikoreduktion

c: Die ARR wurde für die „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ nicht berechnet, da in den Studien nicht der Effekt von DMF auf die Therapieabbrüche getestet wurde, sondern das Auftreten von Therapieabbrüchen dokumentiert wurde.

109MS301

In der Studie 109MS301 lag der Anteil der Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der DMF-Gruppe bei 16 % und in der Placebo-Gruppe bei 13 %. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,3740$).

109MS302

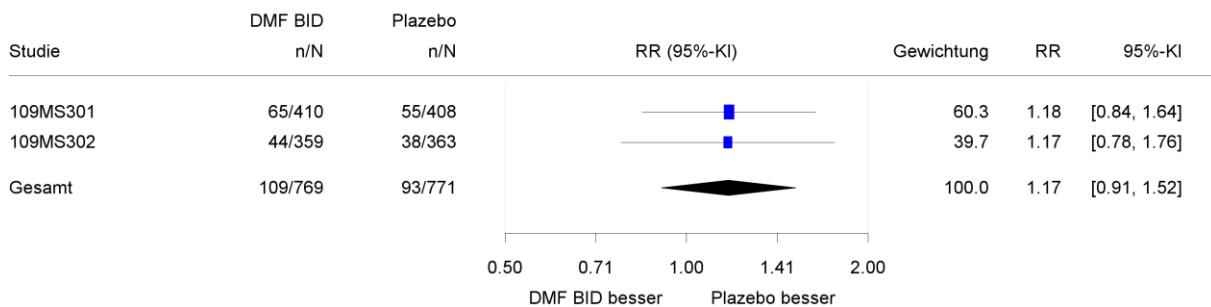
In der Studie 109MS302 lag der Anteil der Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der DMF-Gruppe bei 12 % und in der Placebo-Gruppe bei 10 %. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,4826$).

Abbildung 20: Meta-Analyse für „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo

RR Abbrüche wg. AEs

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=0.987$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z Score=1.22, $p=0.222$, Tau=0

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik=0,987) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo ($p=0,222$) (OR=1,20 ; 95%-KI: 0,89 – 1,62).

Die Raten der Therapieabbrüche unter DMF waren mit 16 % (Studie 109MS301) bzw. 12 % (Studie 109MS302) insgesamt gering.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mit DMF behandelten Patienten zu einem Abbruch führten, waren Flush und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch). Diese unerwünschten Ereignisse waren in den meisten Fällen leicht bis mäßiggradig ausgeprägt [5].

Insgesamt brachen 3 % der Patienten unter DMF die Behandlung aufgrund von Flush und 4 % der Patienten aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen ab [5].

Die Inzidenz von Flush war während der ersten drei Monate der Studie am höchsten. Innerhalb dieses Zeitraums war die Inzidenz im ersten Monat der Behandlung am höchsten (27 % (DMF BID) vs. 4 % (Placebo)) und ging bei fortgesetzter Behandlung bereits im

zweiten (5 % vs. <1 %) und dritten (≤ 3 % vs. <1 %) Monat wesentlich zurück. Ebenso ging die Inzidenz der Flush-ähnlichen UE (bspw. Rötung, Wärme, Juckreiz, Brennen) bei fortgesetzter Behandlung zurück [53].

Gleichermaßen verhielt sich die Inzidenz der gastrointestinalen Ereignisse. Sie war am höchsten im ersten Monat der Behandlung (22 % (DMF BID) vs. 13 % (Placebo)) und ging bei fortgesetzter Behandlung in den Folgemonaten wesentlich zurück (≤ 4 % vs. ≤ 3 %) [53].

Folgende Maßnahmen werden empfohlen, um die Verträglichkeit von DMF zu verbessern [5]:

„DMF sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Für die Patienten, die unter Hitzegefühl oder gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden, kann die Einnahme von DMF zusammen mit einer Mahlzeit die Verträglichkeit verbessern.“

„Eine vorübergehende Dosisreduktion auf 120 mg 2 mal täglich kann das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen reduzieren. Die empfohlene Dosis von 240 mg 2 mal täglich sollte innerhalb eines Monats wieder aufgenommen werden.“

4.3.1.3.15 Infektionen – RCT

Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Infektionen“

Studie	Operationalisierung
109MS301	Anteil Patienten mit mind. einem UE „Infektionen“ (erfasst im Rahmen der UE; MedDRA-SOC „Infections and infestations“)
109MS302	wie Studie 109MS301

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Infektionen“ 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
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie					Behandlungsunterschied vs. Placebo				
	N ^a	Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis	Auswertungsart und -kollektiv	Maß ^c	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ^b
109MS301									
DMF BID	410	263	64 %	SP	RR	0,99	kA	0,90 – 1,10	0,8840
Placebo	408	264	65 %						
					OR	0,98	kA	0,73 – 1,3	kA
					ARR	kA	kA	kA	kA
109MS302									
DMF BID	359	200	56 %	SP	RR	1,11	kA	0,96 – 1,27	0,1574
Placebo	363	183	50 %						
					OR	1,24	kA	0,92 – 1,66	kA
					ARR	kA	kA	kA	kA

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Exakter Test nach Fisher (zweiseitig)

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (kA)

DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; SE: Standardfehler, SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko, OR: Odds Ratio, ARR: absolute Risikoreduktion

c: Die ARR wurde für den Endpunkt „Infektionen“ nicht berechnet.

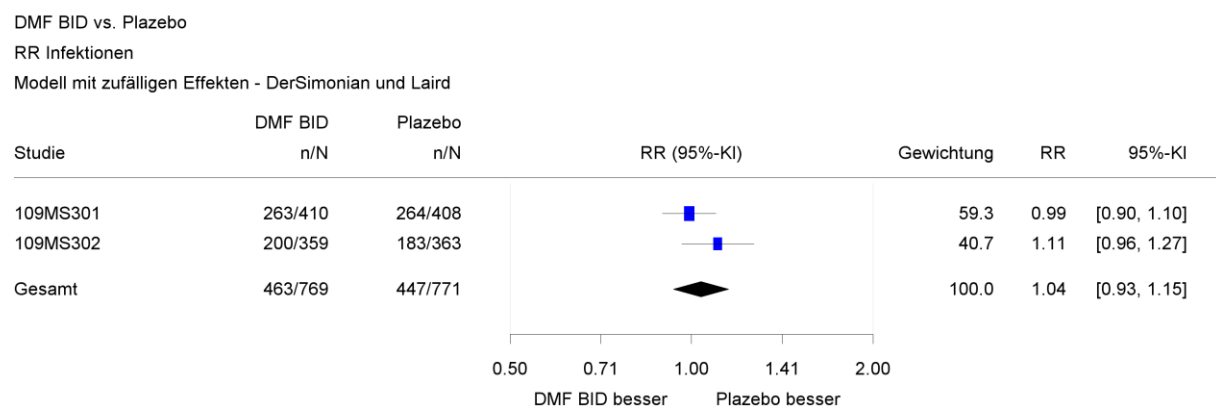
109MS301

In der Studie 109MS301 war der Anteil der Patienten mit Infektionen in beiden Gruppen vergleichbar (DMF-Gruppe: 64 %, Placebo-Gruppe: 65 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,8840$).

109MS302

In der Studie 109MS302 war der Anteil der Patienten mit Infektionen in allen Gruppen vergleichbar (DMF-Gruppe: 56 %, Placebo-Gruppe: 50 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,1574$).

Abbildung 21: Meta-Analyse für „Infektionen“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo



Heterogenität: $Q=1.58$, $df=1$, $p=0.209$, $I^2=36.6\%$

Gesamteffekt: Z Score=0.66, $p=0.509$, Tau=0.047

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Infektionen“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q-Statistik=0,209) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo ($p=0,509$) (OR = 1,10 ; 95%-KI: 0,87 – 1,38).

In den Phase III-Studien war die Häufigkeit von Infektionen (60 % vs. 58 %) und schwerwiegenden Infektionen (2 % vs. 2 %) bei Patienten unter DMF bzw. Placebo vergleichbar. Es wurde bei Patienten mit Lymphozytenzahlen $<0,8 \times 10^9/l$ bzw. $0,5 \times 10^9/l$ keine erhöhte Inzidenz schwerwiegender Infektionen beobachtet [5].

4.3.1.3.16 Reaktionen an der Injektionsstelle – RCT

Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Reaktionen an der Injektionsstelle“

Studie	Operationalisierung
109MS301	Nicht erfasst
109MS302	Anteil Patienten mit mind. einem UE „Reaktionen an der Injektionsstelle“ (erfasst im Rahmen der UE)

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Reaktionen an der Injektionsstelle“ 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
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie					Behandlungsunterschied vs. Placebo				
	N ^a	Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ^b
109MS301									
DMF BID	410	0	0 %	SP	RR	kA	kA	kA	kA
Placebo	408	0	0 %			kA	kA	kA	kA
					OR	kA	kA	kA	kA
					ARR	kA	kA	kA	kA
109MS302									
DMF BID	359	0	0 %	SP	RR	kA	kA	kA	kA
Placebo	363	0	0 %			kA	kA	kA	kA
					OR	kA	kA	kA	kA
					ARR	kA	kA	kA	kA

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Exakter Test nach Fisher (zweiseitig)

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (kA)

DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; SE: Standardfehler, SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko, OR: Odds Ratio, ARR: absolute Risikoreduktion

109MS301

Aufgrund der oralen Applikation traten in der Studie 109MS301 erwartungsgemäß weder unter DMF noch unter Placebo (ebenso oral verabreicht) Reaktionen an der Injektionsstelle auf.

109MS302

Aufgrund der oralen Applikation traten in der Studie 109MS302 erwartungsgemäß weder unter DMF noch unter Placebo (ebenso oral verabreicht) Reaktionen an der Injektionsstelle auf.

Auf die Zusammenfassung der Ergebnisse mittels Meta-Analyse wurde verzichtet, da weder unter DMF noch unter Placebo Reaktionen an der Injektionsstelle auftraten.

4.3.1.3.17 Grippeähnliche Symptome – RCT

Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Grippeähnliche Symptome“

Studie	Operationalisierung
109MS301	Anteil Patienten mit mind. einem UE „Grippeähnliche Symptome“ (erfasst im Rahmen der UE; MedDRA-Preferred-Term „Influenza like illness“).
109MS302	wie Studie 109MS301

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Grippeähnliche Symptome“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Grippeähnliche Symptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie					Behandlungsunterschied vs. Placebo				
	N ^a	Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis	Auswertungsart und -kollektiv	Maß ^c	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ^b
109MS301									
DMF BID	410	8	2 %	SP	RR	0,72	kA	0,29 – 1,78	0,4976
Placebo	408	11	3 %						
					OR	0,72	kA	0,29 – 1,80	
					ARR	kA	kA	kA	kA
109MS302									
DMF BID	359	2	1 %	SP	RR	5,06	kA	0,24 – 104,94	0,2469
Placebo	363	0	0 %						
					OR	5,08	kA	0,24 – 106,27	kA
					ARR	kA	kA	kA	kA

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Exakter Test nach Fisher (zweiseitig)

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (kA)

DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; SE: Standardfehler, SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko, OR: Odds Ratio, ARR: absolute Risikoreduktion

c: Die ARR wurde für den Endpunkt „Grippeähnliche Symptome“ nicht berechnet.

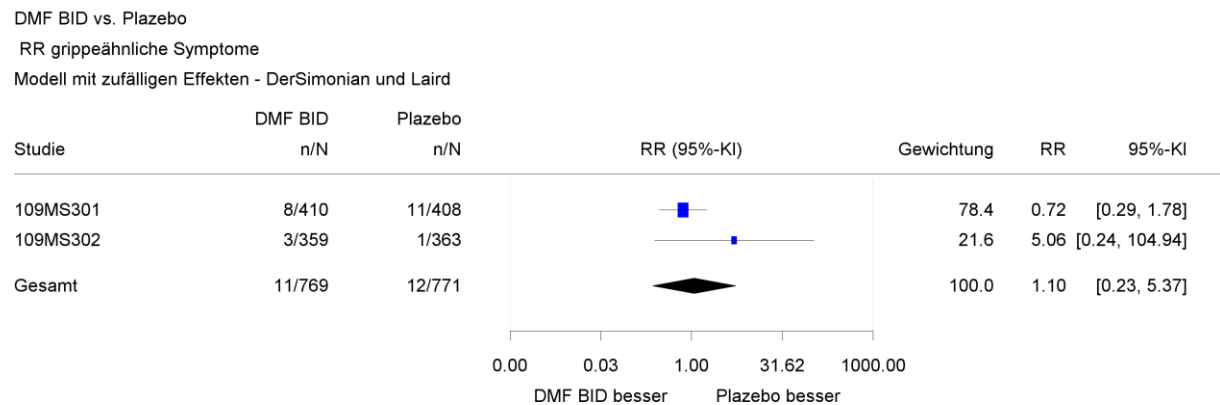
109MS301

In der Studie 109MS301 war der Anteil der Patienten mit grippeähnlichen Symptomen in beiden Gruppen vergleichbar (DMF-Gruppe: 2 %, Placebo-Gruppe: 3 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,4976$).

109MS302

In der Studie 109MS302 war der Anteil der Patienten mit grippeähnlichen Symptomen in allen drei Gruppen vergleichbar (DMF-Gruppe: 1 %, Placebo-Gruppe: 0 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,2469$).

Abbildung 22: Meta-Analyse für „Grippeähnliche Symptome“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo



Heterogenität: $Q=1.48$, $df=1$, $p=0.224$, $I^2=32.3\%$

Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.12$, $p=0.904$, $Tau=0.788$

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Grippeähnliche Symptome“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik= $0,224$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo ($p=0,904$) (OR = 1,10 ; 95%-KI: 0,22 – 5,47). Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde bei Vorliegen von $n=0$ Fällen jeweils ein Korrekturwert in Höhe von 0,5 addiert. In der Abbildung 22 ergibt dies ein zusätzliches Ereignis im Vergleich zur Tabelle 4-62, das auf die mathematische Rundung auf eine volle Zahl zurückzuführen ist.

4.3.1.3.18 Flush – RCT

Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Flush“

Studie	Operationalisierung
109MS301	Anteil Patienten mit mind. einem UE „Flush“ (erfasst im Rahmen der UE; MedDRA-Preferred-Term „Flushing“).
109MS302	wie Studie 109MS301

Als Flush werden üblicherweise Rötung und Hitzewallung beschrieben. Der MedDRA-Preferred-Term „Flushing“ kann aber auch andere Ereignisse umfassen (z. B. Wärme, Juckreiz und Brennen) [5].

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Flush“ 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
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Die Patienten wurden angewiesen, die Studienmedikation mindestens 4 Stunden vor einer Kontrolluntersuchung einzunehmen, um eine Entblindung bzgl. der tatsächlichen Behandlung (z. B. durch DMF-typische Flushs) zu vermeiden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Die Patienten wurden angewiesen, die Studienmedikation mindestens 4 Stunden vor einer Kontrolluntersuchung einzunehmen, um eine Entblindung bzgl. der tatsächlichen Behandlung (z. B. durch DMF-

typische Flushs) zu vermeiden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Flush“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie					Behandlungsunterschied vs. Placebo				
	N ^a	Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis	Auswertungsart und -kollektiv	Maß ^c	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ^b
109MS301									
DMF BID	410	154	38 %	SP	RR	7,66	kA	4,91 – 11,96	<0,001
Placebo	408	20	5 %						
					OR	11,67	kA	7,14 – 19,09	kA
					ARR	kA	kA	kA	kA
109MS302									
DMF BID	359	110	31 %	SP	RR	8,56	kA	4,91 – 14,92	<0,001
Placebo	363	13	4 %						
					OR	11,89	kA	6,54 – 21,61	kA
					ARR	kA	kA	kA	kA

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Exakter Test nach Fisher (zweiseitig)

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (kA)

DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; SE: Standardfehler, SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko, OR: Odds Ratio, ARR: absolute Risikoreduktion

c: Die ARR wurde für den Endpunkt „Flush“ nicht berechnet.

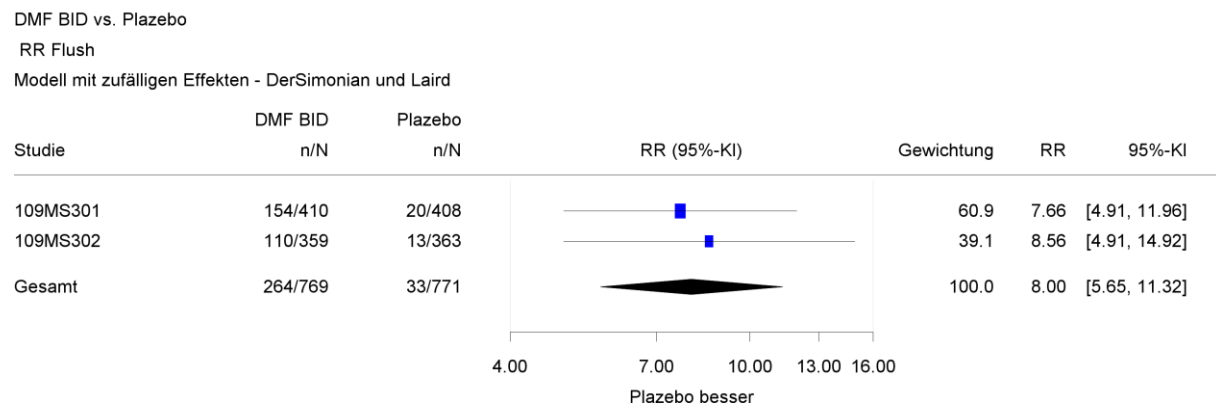
109MS301

In der Studie 109MS301 lag der Anteil der Patienten mit Flush in der DMF-Gruppe bei 38 % und in der Placebo-Gruppe bei 5 %. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

109MS302

In der Studie 109MS302 lag der Anteil der Patienten mit Flush in der DMF-Gruppe bei 31 % und in der Placebo-Gruppe bei 4 %. Der Unterschied vs. Placebo war für DMF statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Abbildung 23: Meta-Analyse für „Flush“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo



Heterogenität: $Q=0.09$, $df=1$, $p=0.761$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z Score=11.73, $p < 0.001$, Tau=0

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Flush“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik=0,761) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DMF BID gegenüber Placebo ($p < 0,001$). Es ergab sich ein relatives Risiko in Höhe von 8,00 (95%-KI: 5,65-11,32). Das Odds Ratio liegt bei 11,76 (95%-KI: 8,04 – 17,19).

Die Inzidenz von Flush war während der ersten drei Monate der Studie am höchsten. Innerhalb dieses Zeitraums war die Inzidenz im ersten Monat der Behandlung am höchsten (27 % (DMF BID) vs. 4 % (Placebo)) und ging bei fortgesetzter Behandlung bereits im zweiten (5 % vs. <1 %) und dritten (≤ 3 % vs. <1 %) Monat wesentlich zurück. Ebenso ging die Inzidenz des Flush (bspw. Wärme, Rötung, Juckreiz und Brennen) bei fortgesetzter Behandlung zurück [53].

In klinischen Studien berichteten 34 % der Patienten unter DMF über Flush. Bei dem Großteil der Patienten war der Flush leicht oder mäßiggradig ausgeprägt. Die Häufigkeit schwerwiegendes Flush, die als generalisiertes Erythem, Hautausschlag und/oder Pruritus beschrieben werden können, lag bei 1 % der Patienten unter DMF [5]. Dabei handelte es sich wahrscheinlich um Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen bei diesen Patienten [5].

Dieses UE kann folgendermaßen behandelt werden:

Eine vorübergehende Dosisreduktion auf 120 mg 2 mal täglich kann das Auftreten von Hitzegefühl reduzieren. Die empfohlene Dosis von 240 mg 2 mal täglich sollte innerhalb eines Monats wieder aufgenommen werden. Für die Patienten, die unter Hitzegefühl leiden, kann die Einnahme von DMF zusammen mit einer Mahlzeit die Verträglichkeit verbessern. Außerdem kann eine Einnahme von 325 mg (oder äquivalenter) Acetylsalicylsäure ohne magensaftresistenten Überzug 30 Minuten vor DMF über 4 Tage das Auftreten und den Schweregrad des Hitzegefühls reduzieren. Eine langfristige Anwendung von Acetylsalicylsäure wird jedoch nicht empfohlen. [5]

4.3.1.3.19 Gastrointestinale Ereignisse – RCT

Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Gastrointestinale Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
109MS301	Anteil Patienten mit mind. einem UE „Gastrointestinale Ereignisse“ (erfasst im Rahmen der UE; MedDRA-SOC „Gastrointestinal disorders“). Hierunter fallen z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch.
109MS302	wie Studie 109MS301

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gastrointestinale 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
109MS301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
109MS302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

109MS301

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

109MS302

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Gastrointestinale Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie					Behandlungsunterschied vs. Placebo				
	N ^a	Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis	Auswertungsart und -kollektiv	Maß ^c	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ^b
109MS301									
DMF BID	410	214	52 %	SP	RR	1,23	kA	1,06 – 1,42	0,0052
Placebo	408	173	42 %						
					OR	1,48	kA	1,13 – 1,95	kA
					ARR	kA	kA	kA	kA
109MS302									
DMF BID	359	152	42 %	SP	RR	1,34	kA	1,10 – 1,62	0,0034
Placebo	363	115	32 %						
					OR	1,53	kA	1,25 – 1,87	kA
					ARR	kA	kA	kA	kA

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Exakter Test nach Fisher (zweiseitig)

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (kA)

DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; SE: Standardfehler, SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko, OR: Odds Ratio, ARR: absolute Risikoreduktion

c: Die ARR wurde für den Endpunkt „Gastrointestinale Ereignisse“ nicht berechnet.

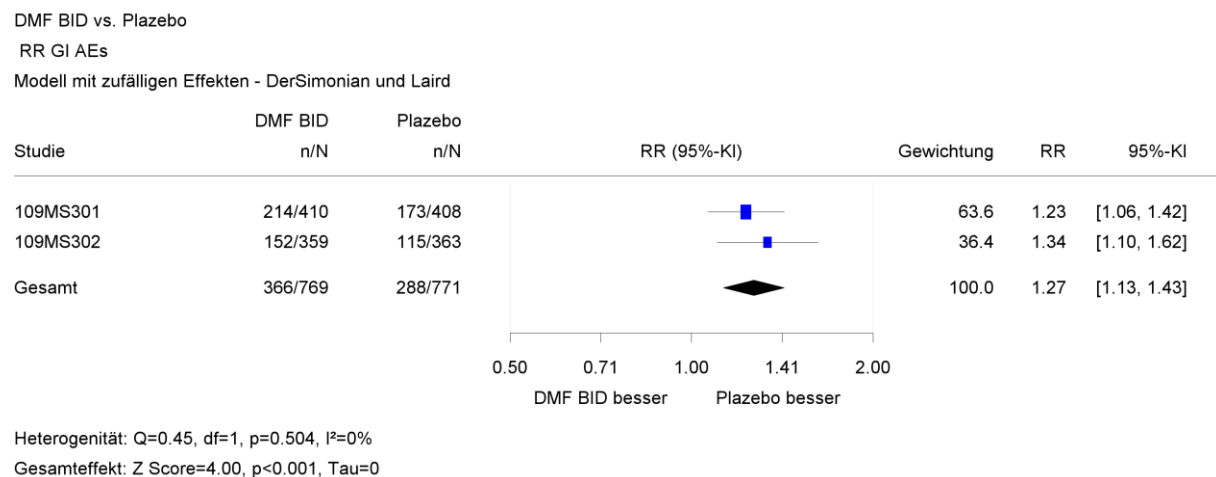
109MS301

In der Studie 109MS301 lag der Anteil der Patienten mit gastrointestinalen Ereignissen in der DMF-Gruppe bei 52 % und in der Placebo-Gruppe bei 42 %. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,0052$).

109MS302

In der Studie 109MS302 lag der Anteil der Patienten mit gastrointestinalen Ereignissen in der DMF-Gruppe bei 42 % und in der Placebo-Gruppe bei 32 %. Der Unterschied vs. Placebo war statistisch signifikant ($p=0,0034$).

Abbildung 24: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Ereignisse“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo



In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Gastrointestinale Ereignisse“ bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik=0,504) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DMF BID gegenüber Placebo ($p<0,001$). Es ergab sich ein relatives Risiko in Höhe von 1,27 (95%-KI: 1,13-1,43). Das Odds Ratio liegt bei 1,53 (95%-KI: 1,25 – 1,87).

Die Inzidenz der gastrointestinalen Ereignisse war am höchsten im ersten Monat der Behandlung (22 % (DMF BID) vs. 13 % (Placebo)) und ging bei fortgesetzter Behandlung in den Folgemonaten wesentlich zurück ($\leq 4\%$ vs. $\leq 3\%$) [53].

Der Großteil der gastrointestinalen Ereignisse war leicht oder mäßiggradig. Die Häufigkeit schwerwiegender gastrointestinaler Ereignisse, einschließlich Gastroenteritis und Gastritis, wurde bei unter 1 % der Patienten unter DMF beobachtet [5].

Folgende Maßnahmen werden empfohlen, um die Verträglichkeit von DMF zu verbessern:

„DMF sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Für die Patienten, die unter Hitzegefühl oder gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden, kann die Einnahme von DMF zusammen mit einer Mahlzeit die Verträglichkeit verbessern.“

„Eine vorübergehende Dosisreduktion auf 120 mg 2 mal täglich kann das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen reduzieren. Die empfohlene Dosis von 240 mg 2 mal täglich sollte innerhalb eines Monats wieder aufgenommen werden.“ [5]

4.3.1.3.20 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

4.3.1.3.20.1 A priori geplante Subgruppenanalysen

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ aus RCT 109MS301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub-gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patiente n mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^b	Zeit bis zum ersten Schub (in Wochen) ^c	Auswer- tungsart und - kollekti v	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^e	Schät- zer	SE	95%-Konfidenz- intervall	
EDSS zu Studienbeginn												
≤2,0 EDSS	DMF BID	212			18,80 %		ITT ^d	HR	0,35		0,24	0,51
	Placebo	202			45,70 %							
>2,0 EDSS	DMF BID	197			36,20 %		s.o.	HR	0,71		0,51	0,99
	Placebo	206			46,50 %							
Anzahl der Schübe vor Studienbeginn												
≤1 Schub	DMF BID	289			23,80 %		ITT ^d	HR	0,52		0,38	0,71
	Placebo	292			41,50 %							
≥2 Schübe	DMF BID	121			34,30 %		s.o.	HR	0,51		0,34	0,77
	Placebo	116			57,00 %							
McDonald Kriterien zu Studienbeginn												
	Placebo	338			47,30 %							
McDonald Kriterien Nr. 2, 3 und 4	DMF BID	74			19,20 %		s.o.	HR	0,45		0,23	0,87

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

Sub-gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^b	Zeit bis zum ersten Schub (in Wochen) ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^e	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	
	Placebo	70			40,40 %							
Medikamentöse Vorbehandlung der MS												
Nein	DMF BID	187			16,80 %		ITT ^d	HR	0,37		0,24	0,57
	Placebo	181			41,70 %							
Ja	DMF BID	223			36,00 %		s.o.	HR	0,65		0,48	0,89
	Placebo	227			49,80 %							
Größe der T2-hyperintensiven Läsionen zu Studienbeginn												
≤Median	DMF BID	87			27,70 %		MRT-Population ^d	HR	0,50		0,29	0,84
	Placebo	96			49,90 %							
>Median	DMF BID	89			22,80 %		s.o.	HR	0,33		0,19	0,57
	Placebo	84			58,60 %							
Gd+ Läsionen zu Studienbeginn												
nicht vorhanden	DMF BID	117			25,80 %		MRT-Population ^d	HR	0,46		0,29	0,75
	Placebo	103			48,00 %							
vorhanden	DMF BID	58			23,90 %		s.o.	HR	0,32		0,16	0,62

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patiente n mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^b	Zeit bis zum ersten Schub (in Wochen) ^c	Auswer- tungsart und - kollekti v	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^e	Schät- zer	SE	95%-Konfidenz- intervall	
	Placebo	77			61,80 %							
Geschlecht												
männlich	DMF BID	114			21,80 %		ITT ^d	HR	0,47		0,28	0,79
	Placebo	102			41,60 %							
weiblich	DMF BID	296			29,10 %		s.o.	HR	0,53		0,40	0,70
	Placebo	306			47,60 %							
Alter zu Studienbeginn												
<40 Jahre	DMF BID	224			26,50 %		ITT ^d	HR	0,41		0,29	0,57
	Placebo	206			53,30 %							
≥40 Jahre	DMF BID	186			27,60 %		s.o.	HR	0,74		0,51	1,0
	Placebo	202			38,80 %							
MRT Kohorte												
ja	DMF BID	176			25,20 %		ITT ^d	HR	0,41		0,28	0,59
	Placebo	180			53,90 %							
nein	DMF BID	234			28,40 %		s.o.	HR	0,63		0,45	0,89

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^b	Zeit bis zum ersten Schub (in Wochen) ^c	Auswer- tungsart und - kollekti v	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^e	Schät- zer	SE	95%-Konfidenz- intervall	
	Placebo	228			39,30 %							
Regionen												
Region 1	DMF BID	65			14,20 %		ITT ^d	HR	0,35		0,14	0,84
	Placebo	64			31,90 %							
Region 2	DMF BID	174			29,10 %		s.o.	HR	0,51		0,35	0,73
	Placebo	172			50,30 %							
Region 3	DMF BID	171			29,30 %		s.o.	HR	0,57		0,39	0,82
	Placebo	172			46,80 %							
Gewicht zu Studienbeginn												
1. Quartil	DMF BID	121			27,70 %		ITT ^d	HR	0,45		0,28	0,72
	Placebo	96			55,70 %							
2. Quartil	DMF BID	94			34,20 %		s.o.	HR	0,74		0,45	1,21
	Placebo	100			44,80 %							
3. Quartil	DMF BID	90			21,00 %		s.o.	HR	0,38		0,21	0,69
	Placebo	101			43,30 %							
4. Quartil	DMF BID	102			25,80 %		s.o.	HR	0,51		0,30	0,86

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^b	Zeit bis zum ersten Schub (in Wochen) ^c	Auswer- tungsar- t und - kollekti- v	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^e	Schät- zer	SE	95%-Konfidenz- intervall	
	Placebo	106			39,40 %							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Werte basierend auf der Kaplan-Meier Produkt-Limit Methode.

c: Werte bezeichnen das 25%-Perzentil, basierend auf der Kaplan-Meier Produkt-Limit Methode.

d: Die Daten von Patienten, die keine Schübe hatten und/oder die Studie vorzeitig beendeten, wurden zum entsprechenden Zeitpunkt zensiert.

e: Der Gruppenunterschied wurde mittels einem proportionalen Cox Hazard Modell, das um die Faktoren „Anzahl der Schübe 1 Jahr vor Studienbeginn“, „EDSS zu Studienbeginn (EDSS ≤2,0 vs. EDSS >2,0)“, „Alter zu Studienbeginn (<40 vs. ≥40)“ und „Region“ adjustiert wurde, ausgewertet.

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

EDSS: Expanded Disability Status Scale; DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; Gd: Gadolinium; HR: Hazard Ratio;ITT: Intention-to-treat; MRT:

Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; SE: Standardfehler

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

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ aus RCT 109MS302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patiente n mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^b	Zeit bis zum ersten Schub (in Wochen) ^c	Auswer- tungsart und - kollekti v	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^e	Schät- zer	SE	95%-Konfi- denzintervall	
EDSS zu Studienbeginn												
≤2,0 EDSS	DMF BID	161			24,20 %		ITT ^d	HR	0,60		0,40	0,92
	Placebo	160			37,40 %							
>2,0 EDSS	DMF BID	198			32,90 %		s.o.	HR	0,68		0,49	0,95
	Placebo	203			44,10 %							
Anzahl der Schübe vor Studienbeginn												
≤1 Schub	DMF BID	252			25,80 %		ITT ^d	HR	0,61		0,44	0,85
	Placebo	254			38,10 %							
≥2 Schübe	DMF BID	107			37,00 %		s.o.	HR	0,69		0,45	1,08
	Placebo	108			48,30 %							
McDonald Kriterien zu Studienbeginn												
McDonald Kriterium Nr. 1	DMF BID	291			29,50 %		ITT ^d	HR	0,65		0,49	0,87

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^b	Zeit bis zum ersten Schub (in Wochen) ^c	Auswer- tungsart und - kollekti v	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^e	Schät- zer	SE	95%-Konfi- denzintervall	
	Placebo	309			41,40 %							
McDonald Kriterien Nr. 2, 3 und 4	DMF BID	68			27,20 %		s.o.	HR	0,69		0,36	1,34
	Placebo	54			38,60 %							
Medikamentöse Vorbehandlung der MS												
Nein	DMF BID	211			26,70 %		ITT ^d	HR	0,73		0,51	1,05
	Placebo	216			37,10 %							
Ja	DMF BID	148			32,40 %		s.o.	HR	0,57		0,38	0,84
	Placebo	147			46,70 %							
Größe der T2-hyperintensen Läsionen zu Studienbeginn												
≤Median	DMF BID	83			26,50 %		MRT- Populat ion ^d	HR	0,64		0,36	1,16
	Placebo	77			37,20 %							
>Median	DMF BID	86			33,00 %		s.o.	HR	0,51		0,31	0,83
	Placebo	90			51,30 %							

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^b	Zeit bis zum ersten Schub (in Wochen) ^c	Auswer- tungsart und - kollekti v	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^e	Schät- zer	SE	95%-Konfi- denzintervall	
Gd+ Läsionen zu Studienbeginn												
nicht vorhanden	DMF BID	86			29,50 %		MRT- Populat ion	HR	0,58		0,35	0,97
	Placebo	87			45,30 %							
vorhanden	DMF BID	82			30,70 %		s.o.	HR	0,59		0,34	1,02
	Placebo	79			42,40 %							
Geschlecht												
männlich	DMF BID	114			27,90 %		ITT ^d	HR	0,62		0,39	1,01
	Placebo	112			40,10 %							
weiblich	DMF BID	245			29,60 %		s.o.	HR	0,67		0,49	0,91
	Placebo	251			41,40 %							
Alter zu Studienbeginn												
<40 Jahre	DMF BID	208			31,10 %		ITT ^d	HR	0,59		0,42	0,82
	Placebo	213			48,20 %							
≥40 Jahre	DMF	151			26,30 %		s.o.	HR	0,81		0,52	1,28

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^b	Zeit bis zum ersten Schub (in Wochen) ^c	Auswer- tungsart und - kollekti v	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^e	Schät- zer	SE	95%-Konfi- denzintervall	
	BID											
	Placebo	150			30,50 %							
MRT Kohorte												
ja	DMF BID	169			29,90 %		ITT ^d	HR	0,57		0,39	0,82
	Placebo	167			44,70 %							
nein	DMF BID	190			28,30 %		s.o.	HR	0,72		0,50	1,05
	Placebo	196			37,70 %							
Regionen												
Region 1	DMF BID	65			27,30 %		ITT ^d	HR	0,77		0,40	1,49
	Placebo	73			35,70 %							
Region 2	DMF BID	55			45,20 %		s.o.	HR	0,86		0,47	1,59
	Placebo	55			43,10 %							
Region 3	DMF BID	239			25,70 %		s.o.	HR	0,56		0,40	0,79
	Placebo	235			41,90 %							

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^b	Zeit bis zum ersten Schub (in Wochen) ^c	Auswer- tungsart und - kollekti v	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^e	Schät- zer	SE	95%-Konfi- denzintervall	
Gewicht zu Studienbeginn												
1. Quartil	DMF BID	87			25,90 %		ITT ^d	HR	0,47		0,27	0,82
	Placebo	75			45,40 %							
2. Quartil	DMF BID	99			36,40 %		s.o.	HR	0,78		0,48	1,26
	Placebo	91			43,00 %							
3. Quartil	DMF BID	90			29,20 %		s.o.	HR	0,62		0,37	1,03
	Placebo	117			42,00 %							
4. Quartil	DMF BID	83			23,50 %		s.o.	HR	0,75		0,40	1,41
	Placebo	78			33,00 %							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Werte basierend auf der Kaplan-Meier Produkt-Limit Methode.

c: Werte bezeichnen das 25%-Perzentil, basierend auf der Kaplan-Meier Produkt-Limit Methode.

d: Die Daten von Patienten, die keine Schübe hatten und/oder die Studie vorzeitig beendeten, wurden zum entsprechenden Zeitpunkt zensiert.

e: Der Gruppenunterschied wurde mittels einem proportionalen Cox Hazard Modell, das um die Faktoren „Anzahl der Schübe 1 Jahr vor Studienbeginn“, „EDSS zu Studienbeginn (EDSS ≤2,0 vs. EDSS >2,0)“, „Alter zu Studienbeginn (<40 vs. ≥40)“ und „Region“ adjustiert wurde, ausgewertet.

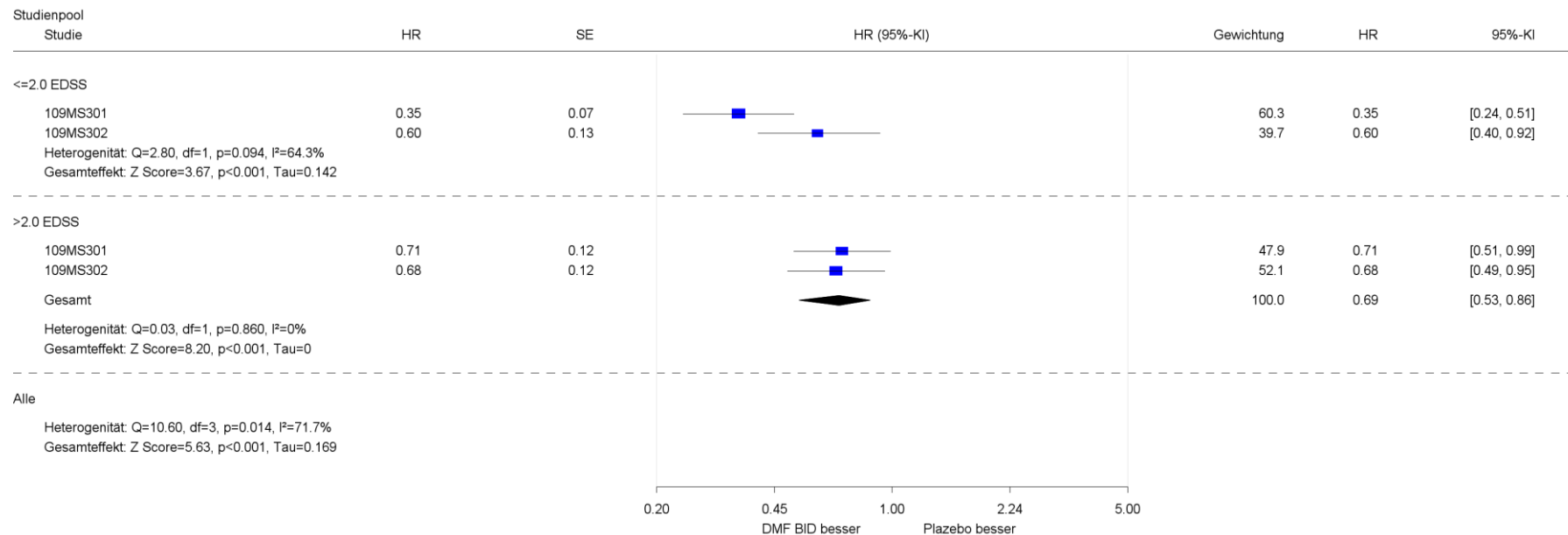
leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

EDSS: Expanded Disability Status Scale; DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; Gd: Gadolinium; HR: Hazard Ratio;ITT: Intention-to-treat; MRT:

Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; SE: Standardfehler

Abbildung 25: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „EDSS zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen
 HR Anteil d. Patienten mit Schüben nach EDSS zu Baseline
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



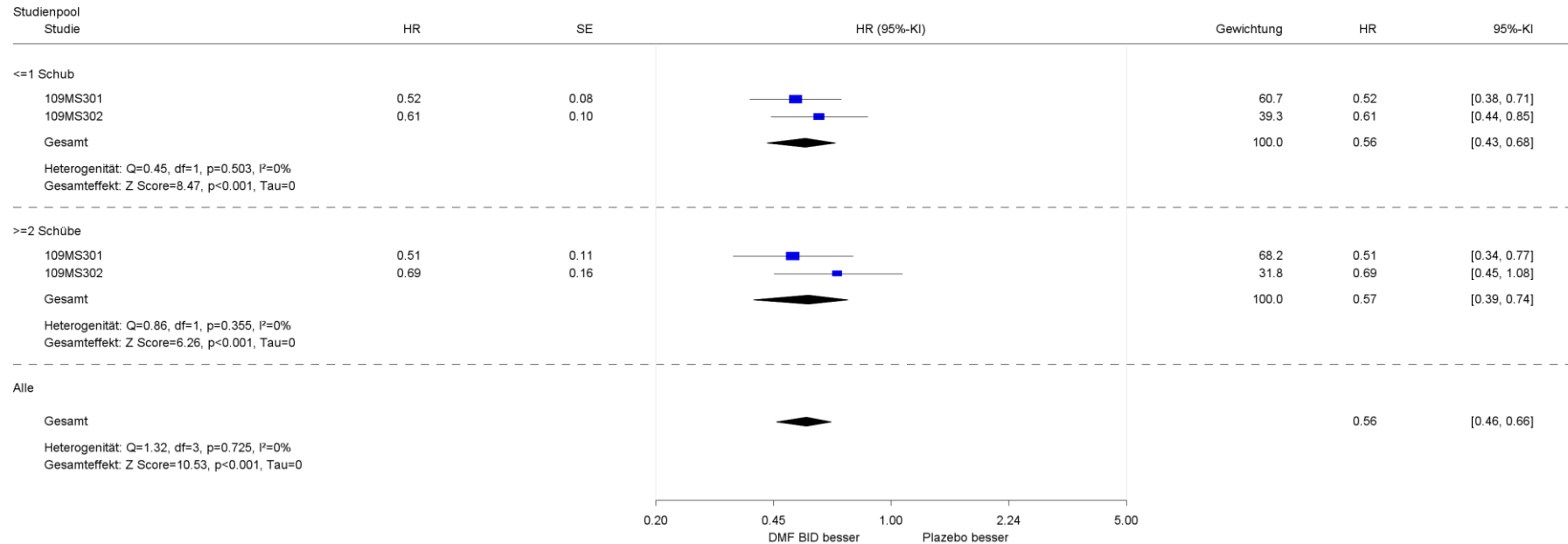
Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=7.77, df=1, p=0.005, I²=87.1%

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Anteil Patienten mit Schüben“ (Subgruppe „EDSS zu Studienbeginn“) eine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,005).

Auf Basis dieser Studien kann das Subgruppenmerkmal „EDSS zu Studienbeginn“ als Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ angesehen werden.

Abbildung 26: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Anzahl der Schübe vor Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen
 HR Anteil d. Patienten mit Schüben nach Anzahl der Schübe
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



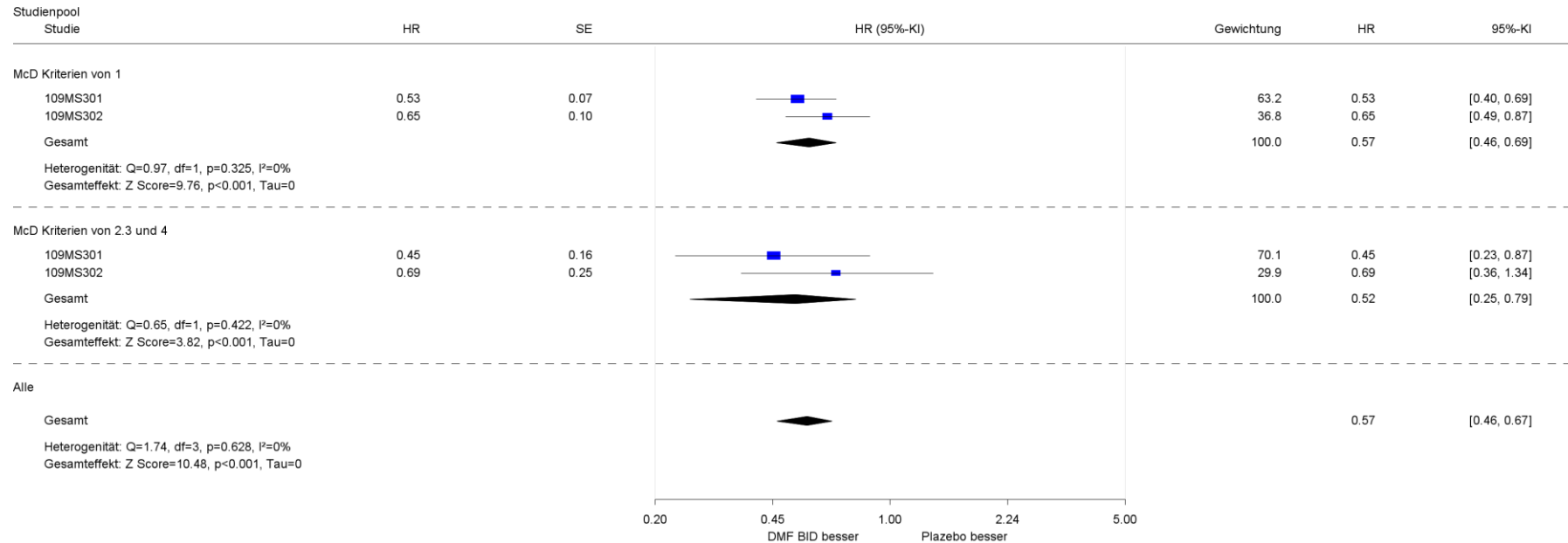
Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=0.01, df=1, p=0.916, I²=0%

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Anteil Patienten mit Schüben“ (Subgruppe „Anzahl der Schübe vor Studienbeginn“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,916).

Das Subgruppenmerkmal „Anzahl der Schübe vor Studienbeginn“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“.

Abbildung 27: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „McDonald Kriterien zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen
 HR Anteil d. Patienten mit Schüben nach McDonald-Kriterien
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



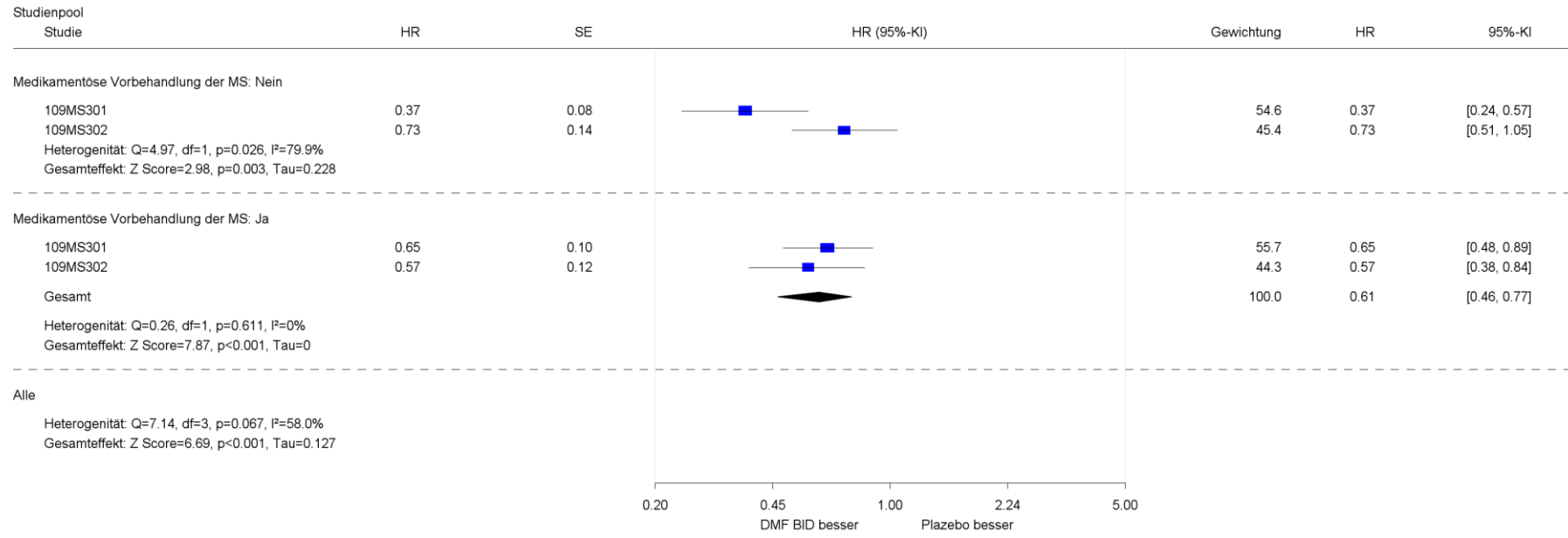
Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=0.12, df=1, p=0.725, I²=0%

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Anteil Patienten mit Schüben“ (Subgruppe „McDonald Kriterien zu Studienbeginn“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,725).

Das Subgruppenmerkmal „McDonald Kriterien zu Studienbeginn“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“.

Abbildung 28: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Medikamentöse Vorbehandlung der MS“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen
 HR Anteil d. Patienten mit Schüben nach med. Vorbehandlung
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

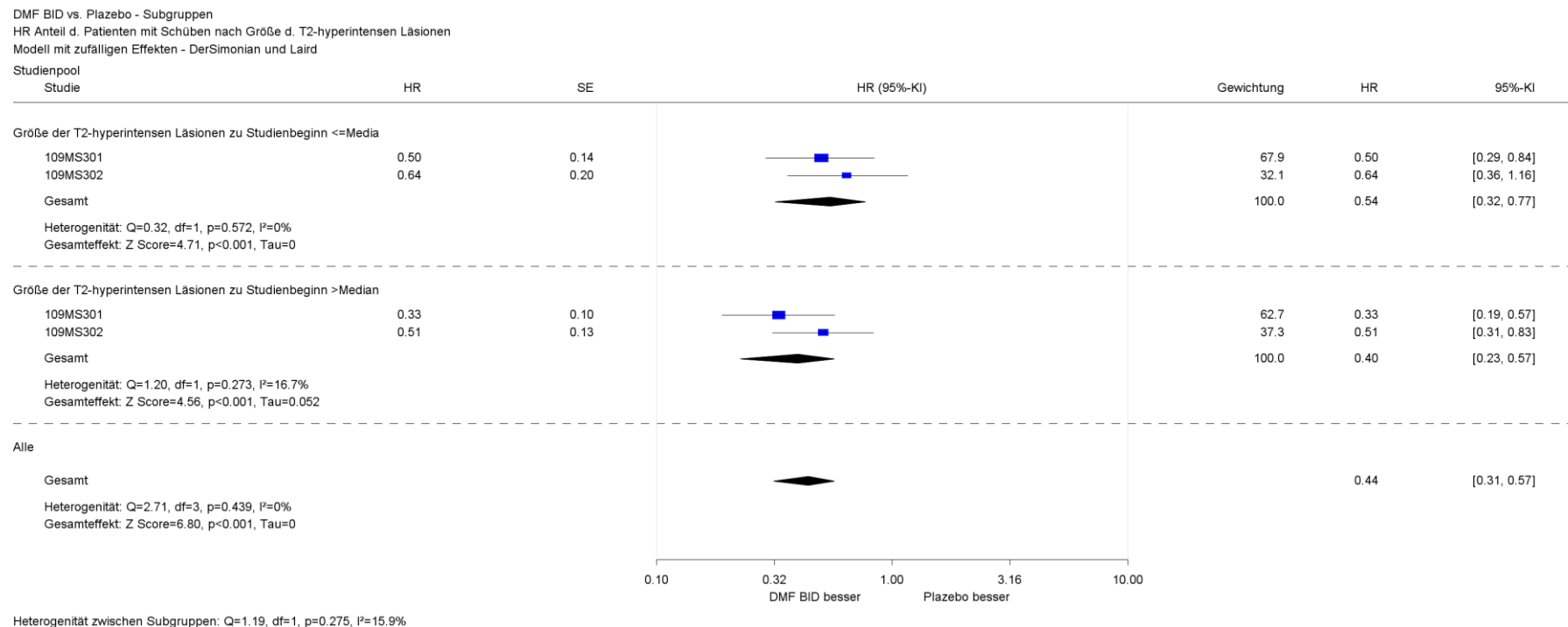


Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=1.91, df=1, p=0.167, I²=47.7%

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Anteil Patienten mit Schüben“ (Subgruppe „Medikamentöse Vorbehandlung der MS“) ein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,167).

Auf Basis dieser Studien kann das Subgruppenmerkmal „Medikamentöse Vorbehandlung der MS“ als möglicher Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ angesehen werden.

Abbildung 29: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Größe der T2-hyperintensiven Läsionen zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo



In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Anteil Patienten mit Schüben“ (Subgruppe „Größe der T2-hyperintensiven Läsionen zu Studienbeginn“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,275).

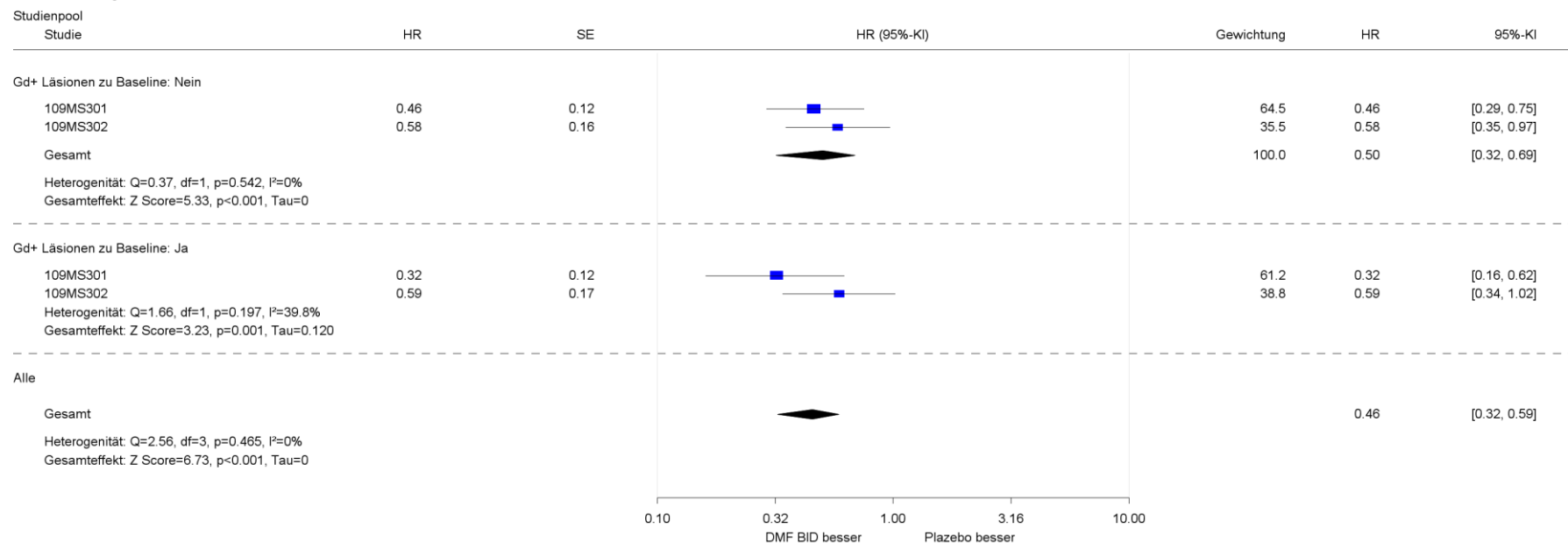
Das Subgruppenmerkmal „Größe der T2-hyperintensiven Läsionen zu Studienbeginn“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“.

Abbildung 30: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Gd+ Läsionen zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen

HR Anteil d. Patienten mit Schüben nach Gd+ Läsionen zu Baseline

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



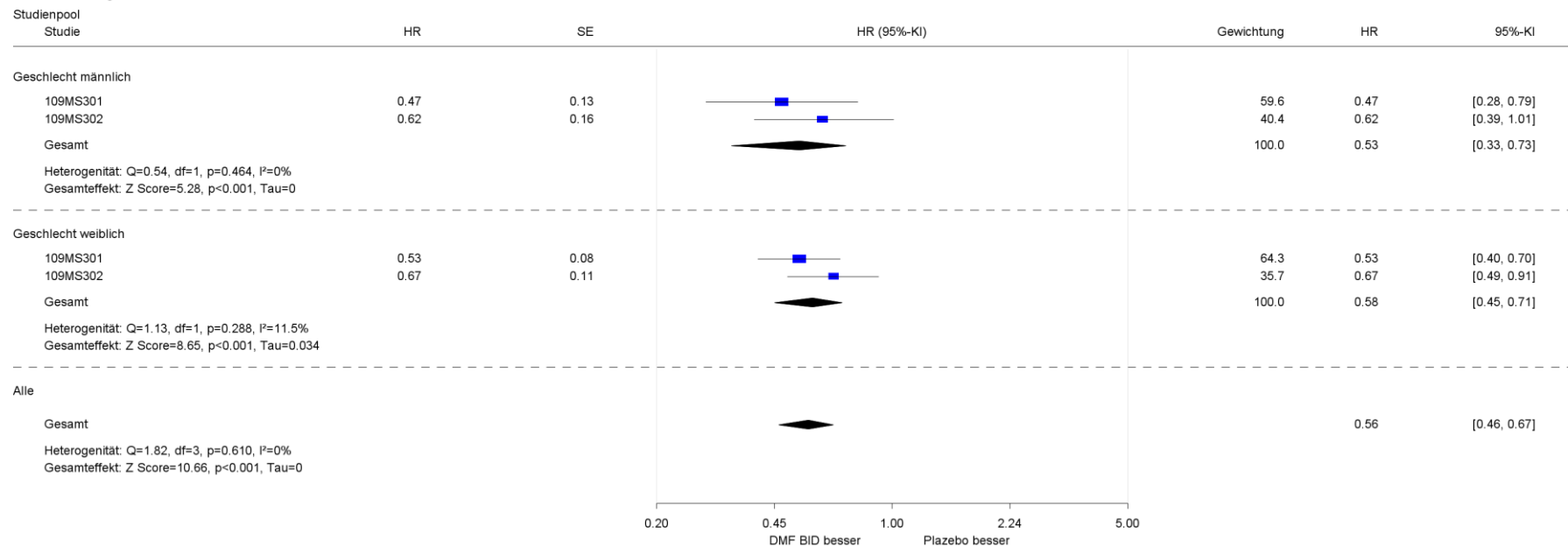
Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=0.52, df=1, p=0.470, I²=0%

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Anteil Patienten mit Schüben“ (Subgruppe „Gd+ Läsionen zu Studienbeginn“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,470).

Das Subgruppenmerkmal „Gd+ Läsionen zu Studienbeginn“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“.

Abbildung 31: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen
 HR Anteil d. Patienten mit Schüben nach Geschlecht
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen: $Q=0.16$, $df=1$, $p=0.692$, $I^2=0\%$

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Anteil Patienten mit Schüben“ (Subgruppe „Geschlecht“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen ($p=0,692$).

Das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“.

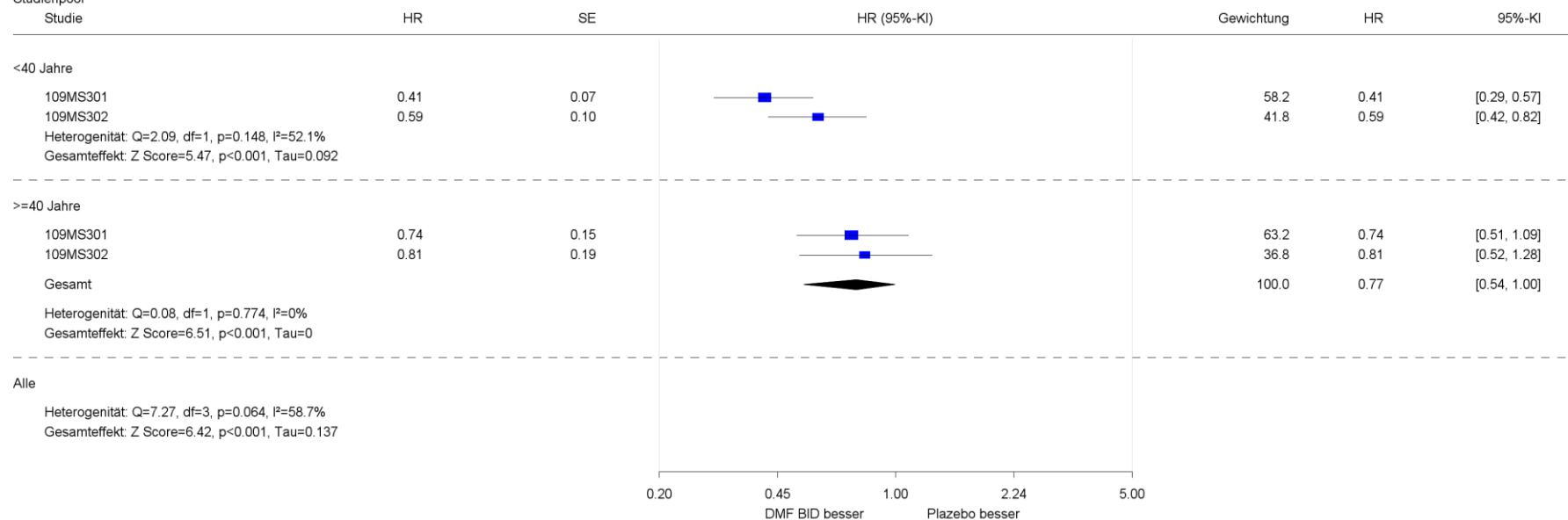
Abbildung 32: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen

HR Anteil d. Patienten mit Schüben nach Altersgruppen (Cutpoint: 40J)

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studienpool



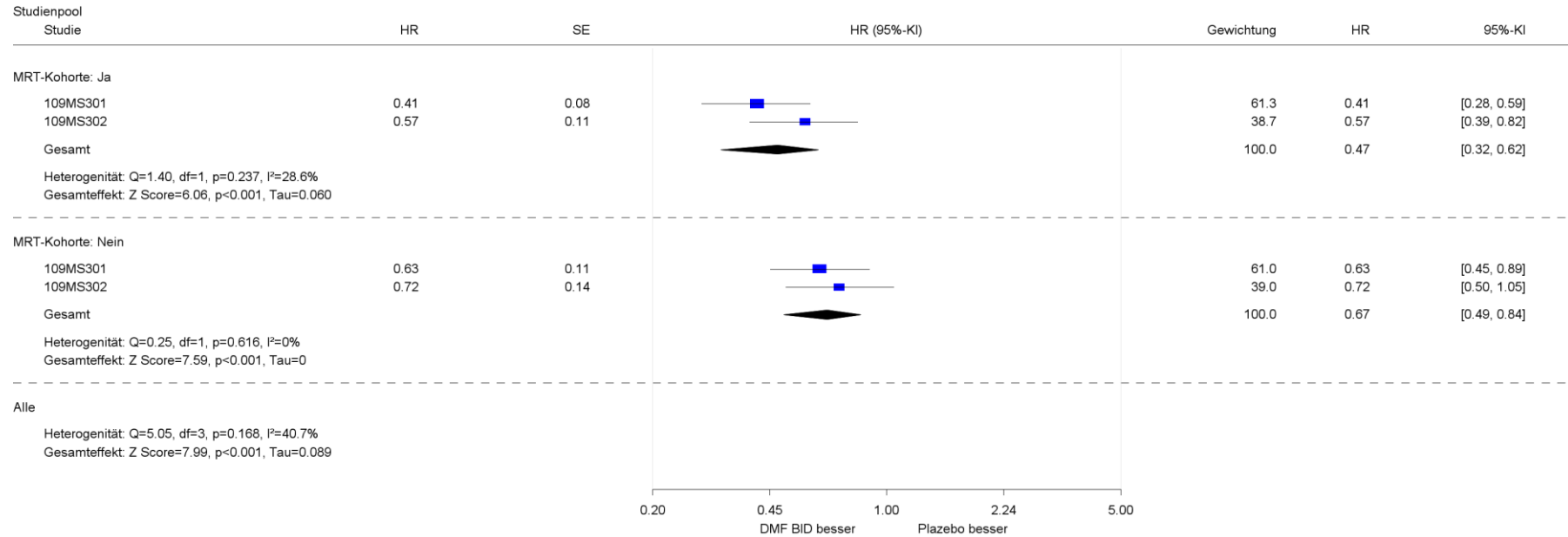
Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=5.10, df=1, p=0.024, I²=80.4%

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Anteil Patienten mit Schüben“ (Subgruppe „Alter zu Studienbeginn“) eine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,024).

Auf Basis dieser Studien kann das Subgruppenmerkmal „Alter zu Studienbeginn“ als Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ angesehen werden.

Abbildung 33: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „MRT Kohorte“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen
 HR Anteil d. Patienten mit Schüben nach MRT-Kohorte
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

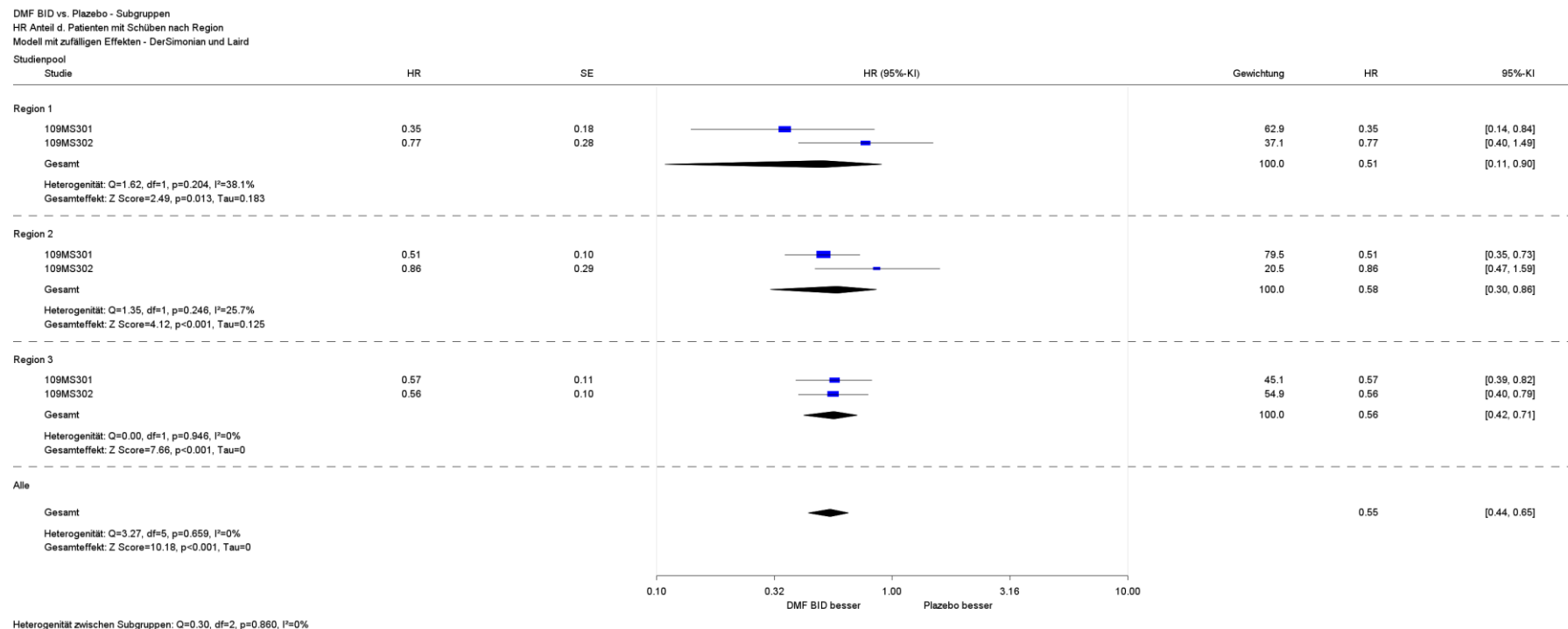


Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=3.40, df=1, p=0.065, I²=70.6%

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Anteil Patienten mit Schüben“ (Subgruppe „MRT Kohorte“) ein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,065).

Auf Basis dieser Studien kann das Subgruppenmerkmal „MRT Kohorte“ als möglicher Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ angesehen werden.

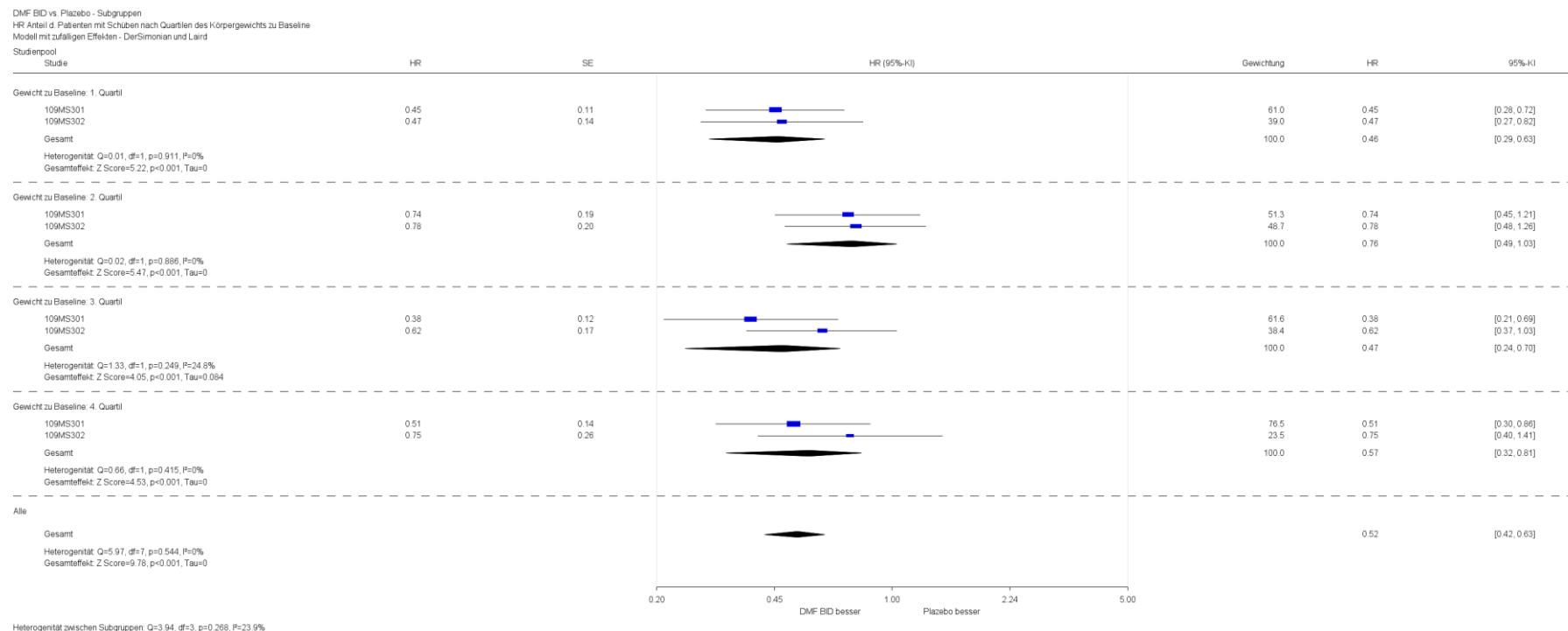
Abbildung 34: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Regionen“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo



In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Anteil Patienten mit Schüben“ (Subgruppe „Regionen“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,860).

Das Subgruppenmerkmal „Regionen“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“.

Abbildung 35: Meta-Analyse für „Anteil Patienten mit Schüben“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ zu Studienbeginn aus RCT; DMF BID vs. Placebo



In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Anteil Patienten mit Schüben“ (Subgruppe „Gewicht“ zu Studienbeginn) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen ($p=0,268$).

Das Subgruppenmerkmal „Gewicht“ zu Studienbeginn ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“.

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ aus RCT 109MS301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Adjustierte jährliche Schubrate ^b	95%-Konfidenzintervall		Auswertung sart und - kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
							Maß ^c	Schät- zer	SE	95%-Konfi- denzintervall	
EDSS zu Studienbeginn											
≤2,0 EDSS	DMF BID	212	0,099	0,069	0,142	ITT	Rate Ratio	0,292		0,195	0,437
	Placebo	202	0,340	0,259	0,447						
>2,0 EDSS	DMF BID	197	0,266	0,201	0,352	s.o.	Rate Ratio	0,698		0,497	0,981
	Placebo	206	0,381	0,297	0,488						
Anzahl der Schübe vor Studienbeginn											
≤1 Schub	DMF BID	289	0,150	0,113	0,199	ITT	Rate Ratio	0,483		0,347	0,673
	Placebo	292	0,311	0,248	0,389						
≥2 Schübe	DMF BID	121	0,238	0,167	0,340	s.o.	Rate Ratio	0,446		0,296	0,673
	Placebo	116	0,534	0,394	0,724						
McDonald Kriterien zu Studienbeginn											
McDon ald Kriteriu m Nr. 1	DMF BID	336	0,179	0,141	0,226	ITT	Rate Ratio	0,476		0,363	0,624
	Placebo	338	0,375	0,311	0,453						
McDon ald Kriterie	DMF BID	74	0,137	0,074	0,254	s.o.	Rate Ratio	0,461		0,210	1,016

Dimethylfumarat (Tecfidera®)

Seite 211 von 865

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Adjustierte jährliche Schubrate ^b	95%-Konfidenzintervall		Auswertung sart und - kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
							Maß ^c	Schät- zer	SE	95%-Konfi- denzintervall	
n Nr. 2, 3 und 4											
	Placebo	70	0,297	0,169	0,525						
Medikamentöse Vorbehandlung der MS											
Nein	DMF BID	187	0,085	0,047	0,151	ITT	Rate Ratio	0,330		0,210	0,519
	Placebo	181	0,256	0,148	0,443						
Ja	DMF BID	223	0,227	0,177	0,292	s.o.	Rate Ratio	0,613		0,450	0,835
	Placebo	227	0,371	0,300	0,458						
Größe der T2-hyperintensen Läsionen zu Studienbeginn											
≤Medi- an	DMF BID	87	0,172	0,109	0,270	ITT, nur MRT Kohorte	Rate Ratio	0,526		0,313	0,884
	Placebo	96	0,327	0,231	0,463						
>Media n	DMF BID	89	0,176	0,114	0,272	s.o.	Rate Ratio	0,374		0,226	0,619
	Placebo	84	0,470	0,338	0,655						
Gd+ Läsionen zu Studienbeginn											
nicht vorhand en	DMF BID	117	0,172	0,116	0,256	ITT, nur MRT Kohorte	Rate Ratio	0,543		0,333	0,886
	Placebo	103	0,316	0,222	0,451						
vorhand en	DMF BID	58	0,158	0,091	0,272	s.o.	Rate Ratio	0,321		0,175	0,589

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Adjustierte jährliche Schubrate ^b	95%-Konfidenzintervall		Auswertung sart und - kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
							Maß ^c	Schät- zer	SE	95%-Konfi- denzintervall	
	Placebo	77	0,491	0,35	0,688						
Geschlecht											
männlich	DMF BID	114	0,141	0,086	0,230	ITT	Rate Ratio	0,376		0,209	0,674
	Placebo	102	0,376	0,245	0,575						
weiblich	DMF BID	296	0,175	0,136	0,224	s.o.	Rate Ratio	0,499		0,375	0,663
	Placebo	306	0,350	0,286	0,428						
Alter zu Studienbeginn											
<40 Jahre	DMF BID	224	0,194	0,144	0,261	ITT	Rate Ratio	0,374		0,263	0,532
	Placebo	206	0,518	0,401	0,669						
≥40 Jahre	DMF BID	186	0,156	0,113	0,216	s.o.	Rate Ratio	0,655		0,447	0,958
	Placebo	202	0,239	0,182	0,314						
MRT Kohorte											
ja	DMF BID	176	0,172	0,126	0,236	ITT	Rate Ratio	0,433		0,301	0,623
	Placebo	180	0,398	0,313	0,507						
nein	DMF BID	234	0,171	0,125	0,233	s.o.	Rate Ratio	0,528		0,366	0,761
	Placebo	228	0,324	0,247	0,424						
Regionen											
Region 1	DMF BID	65	0,085	0,040	0,183	ITT	Rate Ratio	0,412		0,166	1,025

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Adjustierte jährliche Schubrate ^b	95%-Konfidenzintervall		Auswertung sart und - kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
							Maß ^c	Schät- zer	SE	95%-Konfi- denzintervall	
	Placebo	64	0,207	0,124	0,347						
Region 2	DMF BID	174	0,195	0,144	0,263	s.o.	Rate Ratio	0,381		0,262	0,554
	Placebo	172	0,511	0,409	0,639						
Region 3	DMF BID	171	0,237	0,175	0,321	s.o.	Rate Ratio	0,610		0,412	0,904
	Placebo	172	0,389	0,298	0,507						
Gewicht zu Studienbeginn											
1. Quartil	DMF BID	121	0,201	0,130	0,310	ITT	Rate Ratio	0,433		0,266	0,705
	Placebo	95	0,463	0,309	0,693						
2. Quartil	DMF BID	94	0,200	0,125	0,320	s.o.	Rate Ratio	0,715		0,431	1,186
	Placebo	100	0,280	0,183	0,429						
3. Quartil	DMF BID	90	0,097	0,056	0,167	s.o.	Rate Ratio	0,296		0,163	0,537
	Placebo	101	0,326	0,230	0,463						
4. Quartil	DMF BID	102	0,151	0,097	0,236	s.o.	Rate Ratio	0,476		0,277	0,820
	Placebo	106	0,318	0,225	0,449						

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Die jährliche Schubrate berechnet sich als Gesamtzahl der Schübe aller Patienten in der Studie geteilt durch die Anzahl der Patientenjahre in der Studie.

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

c: Der Gruppenunterschied wurde basierend auf einer negativen Binomialregression, adjustiert für die Faktoren „Anzahl der Schübe 1 Jahr vor Studienbeginn“, „EDSS zu Studienbeginn (EDSS \leq 2,0 vs. EDSS $>$ 2,0)“, „Alter zu Studienbeginn ($<$ 40 vs. \geq 40)“ und „Region“ ausgewertet.

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

EDSS: Expanded Disability Status Scale; DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; Gd: Gadolinium; ITT: Intention-to-treat; MRT: Magnetresonanztomographie;

MS: Multiple Sklerose; SE: Standardfehler

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ aus RCT 109MS302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Adjustierte jährliche Schubrate ^b	95%-Konfidenzintervall		Auswertung sart und - kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
							Maß ^c	Schät- zer	SE	95%-Konfi- denzintervall	
EDSS zu Studienbeginn											
≤2,0 EDSS	DMF BID	161	0,183	0,125	0,268	ITT	Rate Ratio	0,482		0,299	0,776
	Placebo	160	0,380	0,272	0,532						
>2,0 EDSS	DMF BID	198	0,281	0,212	0,374	s.o.	Rate Ratio	0,634		0,452	0,890
	Placebo	203	0,444	0,347	0,567						
Anzahl der Schübe vor Studienbeginn											
≤1 Schub	DMF BID	252	0,187	0,140	0,250	ITT	Rate Ratio	0,515		0,362	0,732
	Placebo	254	0,363	0,284	0,465						
≥2 Schübe	DMF BID	107	0,326	0,228	0,466	s.o.	Rate Ratio	0,664		0,422	1,043
	Placebo	108	0,492	0,356	0,680						
McDonald Kriterien zu Studienbeginn											
McDon ald Kriteriu m Nr. 1	DMF BID	291	0,232	0,180	0,299	ITT	Rate Ratio	0,549		0,404	0,746
	Placebo	309	0,422	0,341	0,524						
McDon ald Kriterie	DMF BID	68	0,211	0,124	0,360	s.o.	Rate Ratio	0,633		0,316	1,265

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Adjustierte jährliche Schubrate ^b	95%-Konfidenzintervall		Auswertung sart und - kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
							Maß ^c	Schät- zer	SE	95%-Konfi- denzintervall	
n Nr. 2, 3 und 4											
	Placebo	54	0,334	0,200	0,557						
Medikamentöse Vorbehandlung der MS											
Nein	DMF BID	211	0,201	0,145	0,280	ITT	Rate Ratio	0,644		0,437	0,950
	Placebo	216	0,313	0,233	0,419						
Ja	DMF BID	148	0,236	0,172	0,325	s.o.	Rate Ratio	0,466		0,313	0,694
	Placebo	147	0,506	0,390	0,658						
Größe der T2-hyperintensen Läsionen zu Studienbeginn											
≤Medi- an	DMF BID	83	0,204	0,121	0,343	ITT, nur MRT Kohorte	Rate Ratio	0,500		0,254	0,985
	Placebo	77	0,408	0,257	0,646						
>Media n	DMF BID	86	0,268	0,170	0,422	s.o.	Rate Ratio	0,497		0,302	0,819
	Placebo	90	0,538	0,367	0,790						
Gd+ Läsionen zu Studienbeginn											
nicht vorhand en	DMF BID	86	0,241	0,151	0,387	ITT, nur MRT Kohorte	Rate Ratio	0,513		0,286	0,918
	Placebo	87	0,471	0,315	0,703						
vorhand en	DMF BID	82	0,223	0,139	0,359	s.o.	Rate Ratio	0,490		0,276	0,871

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Adjustierte jährliche Schubrate ^b	95%-Konfidenzintervall		Auswertung sart und - kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
							Maß ^c	Schät- zer	SE	95%-Konfi- denzintervall	
	Placebo	79	0,456	0,299	0,696						
Geschlecht											
männlich	DMF BID	114	0,204	0,133	0,314	ITT	Rate Ratio	0,570		0,343	0,948
	Placebo	112	0,358	0,245	0,522						
weiblich	DMF BID	245	0,227	0,173	0,297	s.o.	Rate Ratio	0,561		0,402	0,784
	Placebo	251	0,404	0,320	0,510						
Alter zu Studienbeginn											
<40 Jahre	DMF BID	208	0,278	0,211	0,368	ITT	Rate Ratio	0,527		0,376	0,741
	Placebo	213	0,528	0,412	0,677						
≥40 Jahre	DMF BID	151	0,169	0,115	0,248	s.o.	Rate Ratio	0,637		0,390	1,038
	Placebo	150	0,265	0,189	0,371						
MRT Kohorte											
ja	DMF BID	169	0,238	0,171	0,331	ITT	Rate Ratio	0,497		0,331	0,746
	Placebo	167	0,478	0,360	0,636						
nein	DMF BID	190	0,215	0,158	0,293	s.o.	Rate Ratio	0,623		0,427	0,909
	Placebo	196	0,345	0,264	0,452						
Regionen											
Region 1	DMF BID	65	0,202	0,115	0,355	ITT	Rate Ratio	0,669		0,322	1,392

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Adjustierte jährliche Schubrate ^b	95%-Konfidenzintervall		Auswertung sart und - kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
							Maß ^c	Schät- zer	SE	95%-Konfi- denzintervall	
	Placebo	73	0,302	0,189	0,484						
Region 2	DMF BID	55	0,318	0,207	0,489	s.o.	Rate Ratio	0,680		0,382	1,211
	Placebo	55	0,468	0,318	0,687						
Region 3	DMF BID	239	0,192	0,146	0,254	s.o.	Rate Ratio	0,512		0,362	0,725
	Placebo	235	0,375	0,298	0,472						
Gewicht zu Studienbeginn											
1. Quartil	DMF BID	87	0,147	0,088	0,244	ITT	Rate Ratio	0,441		0,257	0,757
	Placebo	75	0,333	0,213	0,523						
2. Quartil	DMF BID	99	0,309	0,212	0,450	s.o.	Rate Ratio	0,639		0,391	1,044
	Placebo	91	0,483	0,333	0,700						
3. Quartil	DMF BID	90	0,247	0,158	0,387		Rate Ratio	0,606		0,355	1,032
	Placebo	117	0,408	0,286	0,582						
4. Quartil	DMF BID	83	0,168	0,095	0,297	s.o.	Rate Ratio	0,478		0,233	0,984
	Placebo	78	0,352	0,222	0,558						

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Die jährliche Schubrate berechnet sich als Gesamtzahl der Schübe aller Patienten in der Studie geteilt durch die Anzahl der Patientenjahre in der Studie.

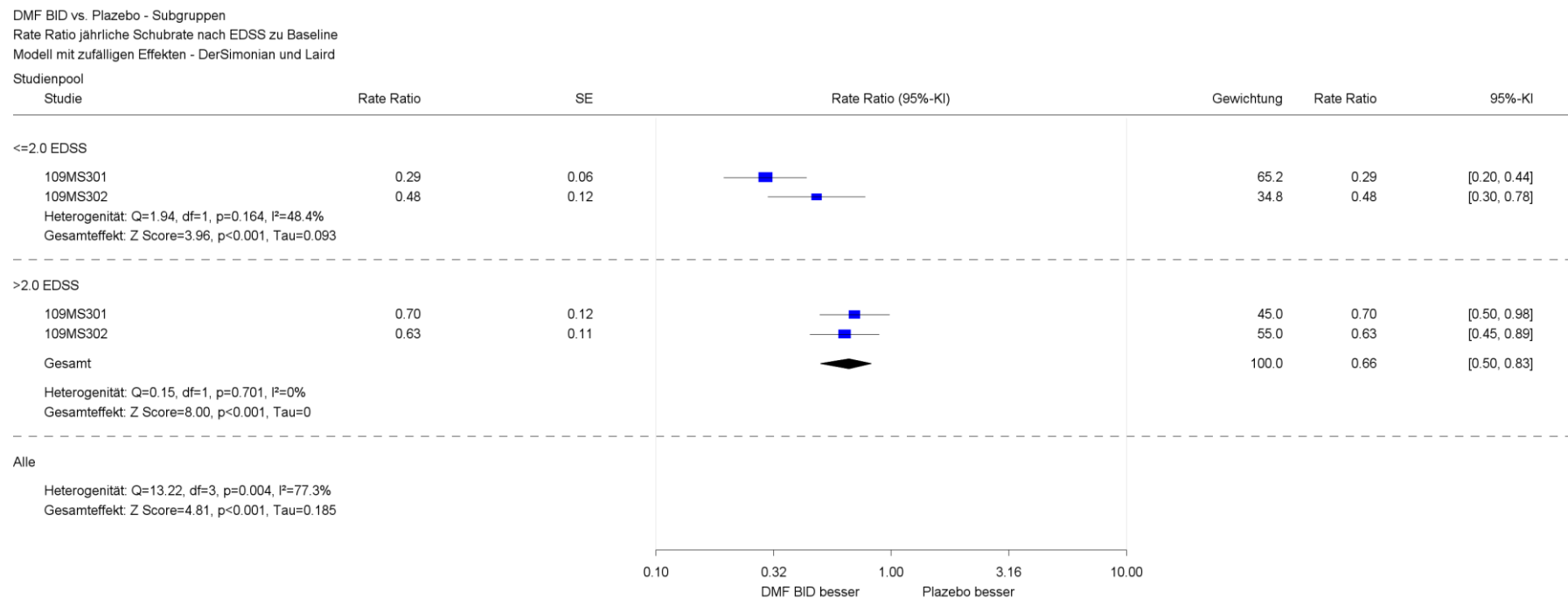
c: Der Gruppenunterschied wurde basierend auf einer negativen Binomialregression, adjustiert für die Faktoren „Anzahl der Schübe 1 Jahr vor Studienbeginn“, „EDSS zu Studienbeginn (EDSS ≤2,0 vs. EDSS >2,0)“, „Alter zu Studienbeginn (<40 vs. ≥40)“ und „Region“ ausgewertet.

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

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

EDSS: Expanded Disability Status Scale; DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; Gd: Gadolinium; ITT: Intention-to-treat; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; SE: Standardfehler

Abbildung 36: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „EDSS zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

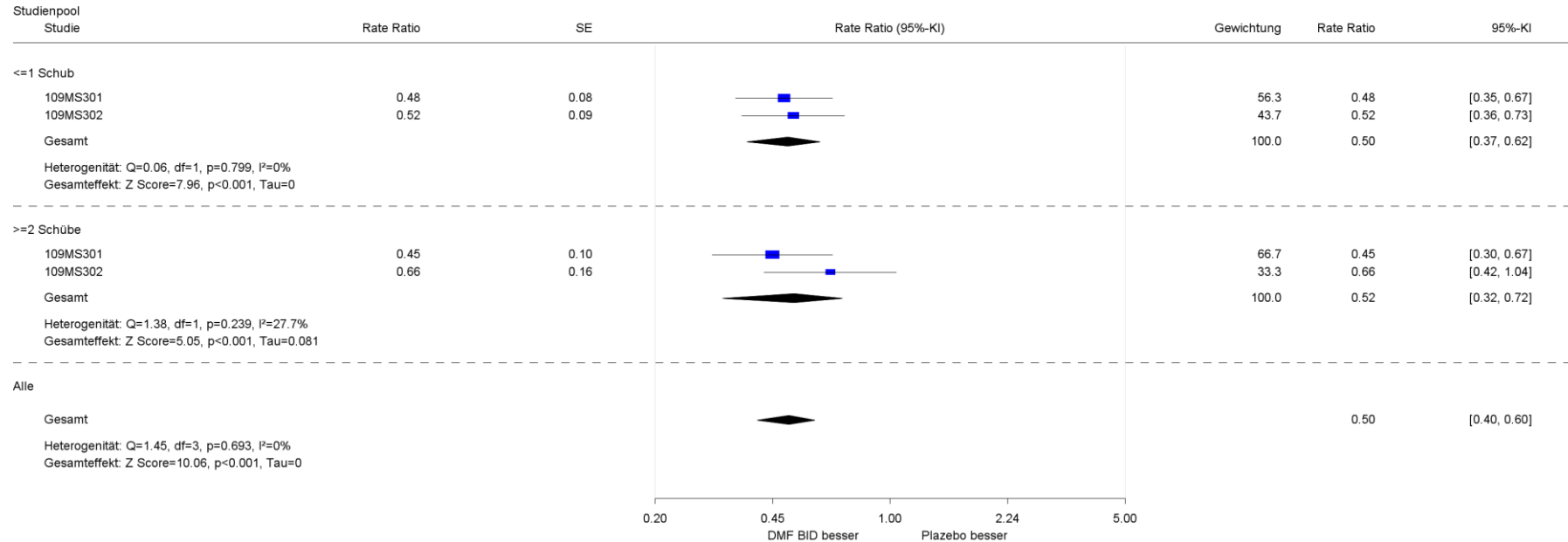


In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Jährliche Schubrate“ (Subgruppe „EDSS zu Studienbeginn“) eine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p<0,001).

Auf Basis dieser Studien kann das Subgruppenmerkmal „EDSS zu Studienbeginn“ als Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ angesehen werden.

Abbildung 37: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Anzahl der Schübe vor Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen
 Rate Ratio jährliche Schubrate nach Anzahl der Schübe
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



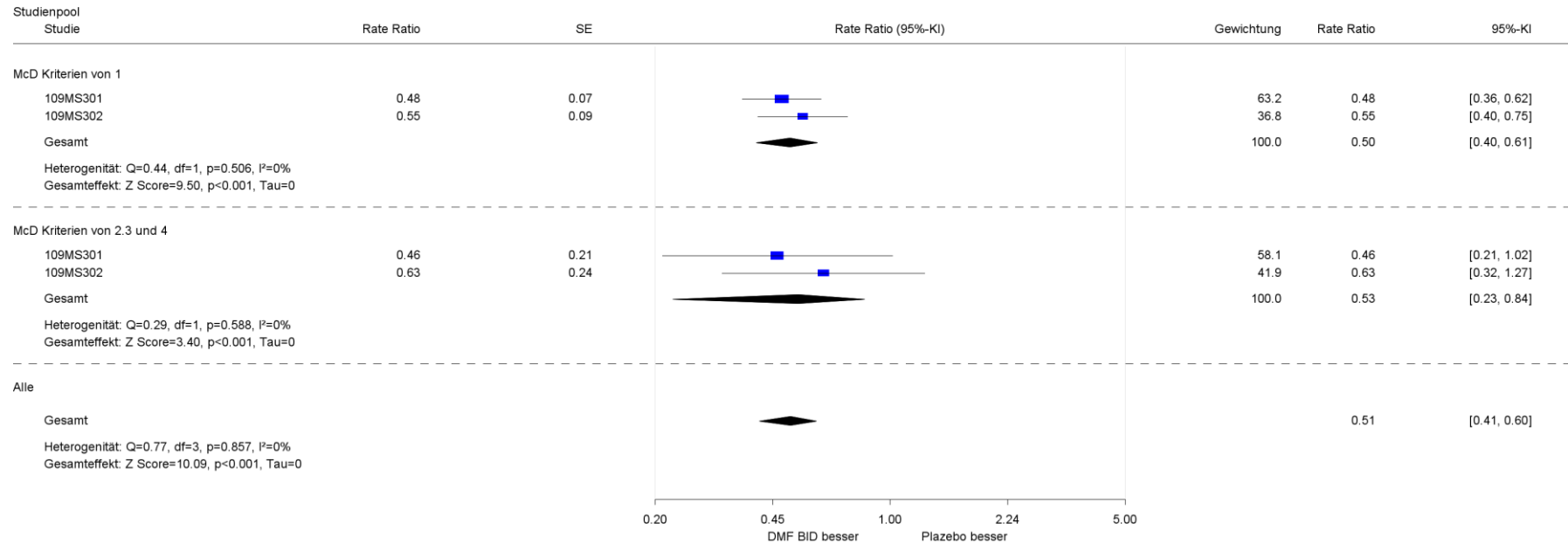
Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=0.01, df=1, p=0.940, I²=0%

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Jährliche Schubrate“ (Subgruppe „Anzahl der Schübe vor Studienbeginn“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,940).

Das Subgruppenmerkmal „Anzahl der Schübe vor Studienbeginn“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“.

Abbildung 38: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „McDonald Kriterien zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen
 Rate Ratio jährliche Schubrate nach McDonald-Kriterien
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=0.03, df=1, p=0.855, I²=0%

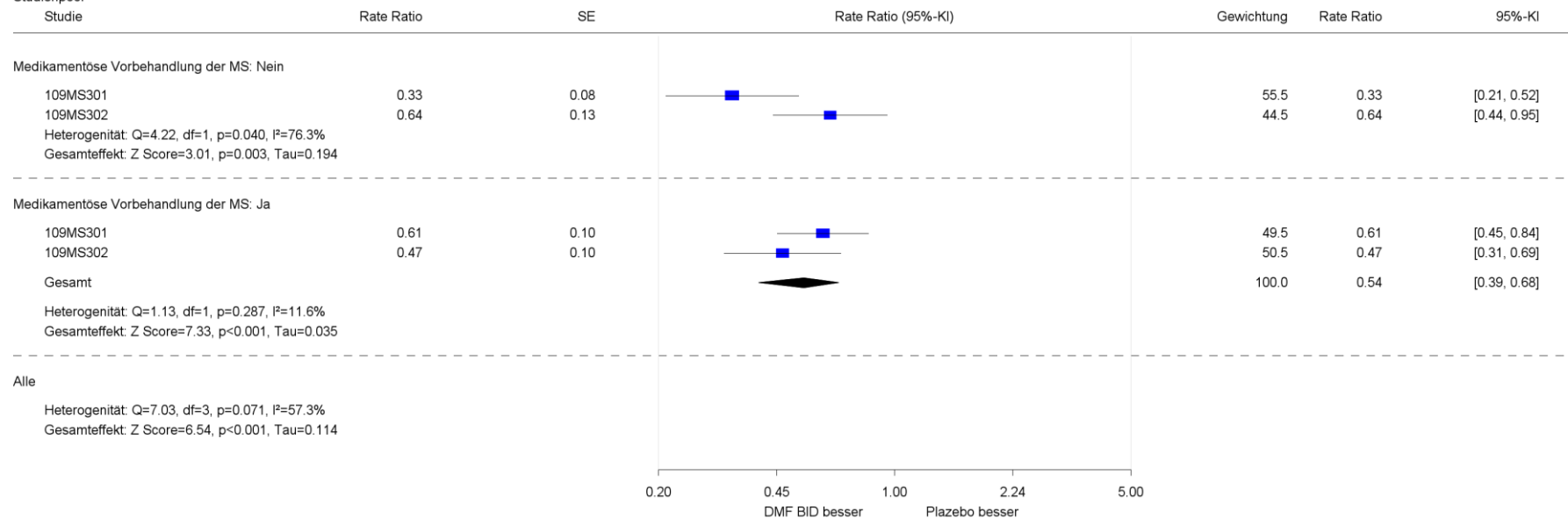
In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Jährliche Schubrate“ (Subgruppe „McDonald Kriterien zu Studienbeginn“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,865).

Das Subgruppenmerkmal „McDonald Kriterien zu Studienbeginn“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“.

Abbildung 39: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Medikamentöse Vorbehandlung der MS“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen
 Rate Ratio jährliche Schubrate nach med. Vorbehandlung
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studienpool



Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=1.68, df=1, p=0.195, I²=40.4%

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Jährliche Schubrate“ (Subgruppe „Medikamentöse Vorbehandlung der MS“) ein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,195).

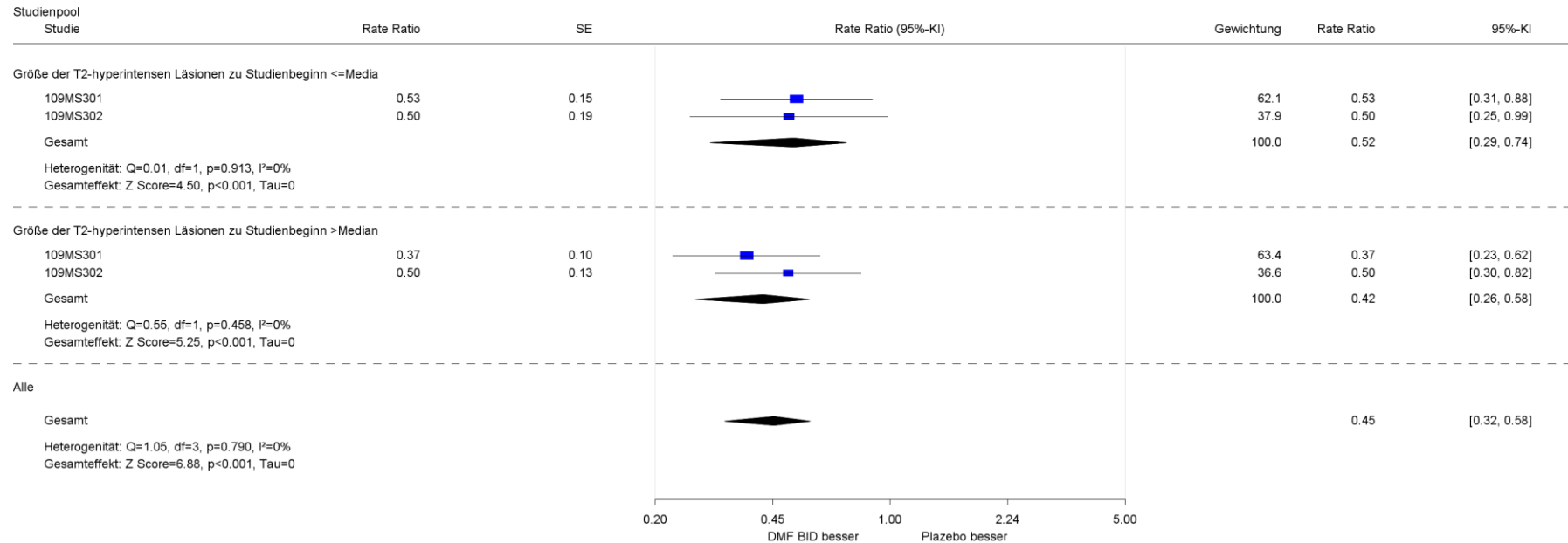
Auf Basis dieser Studien kann das Subgruppenmerkmal „Medikamentöse Vorbehandlung der MS“ als möglicher Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ angesehen werden.

Abbildung 40: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Größe der T2-hyperintensiven Läsionen zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen

Rate Ratio jährliche Schubrate nach Größe d. T2-hyperintensiven Läsionen

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



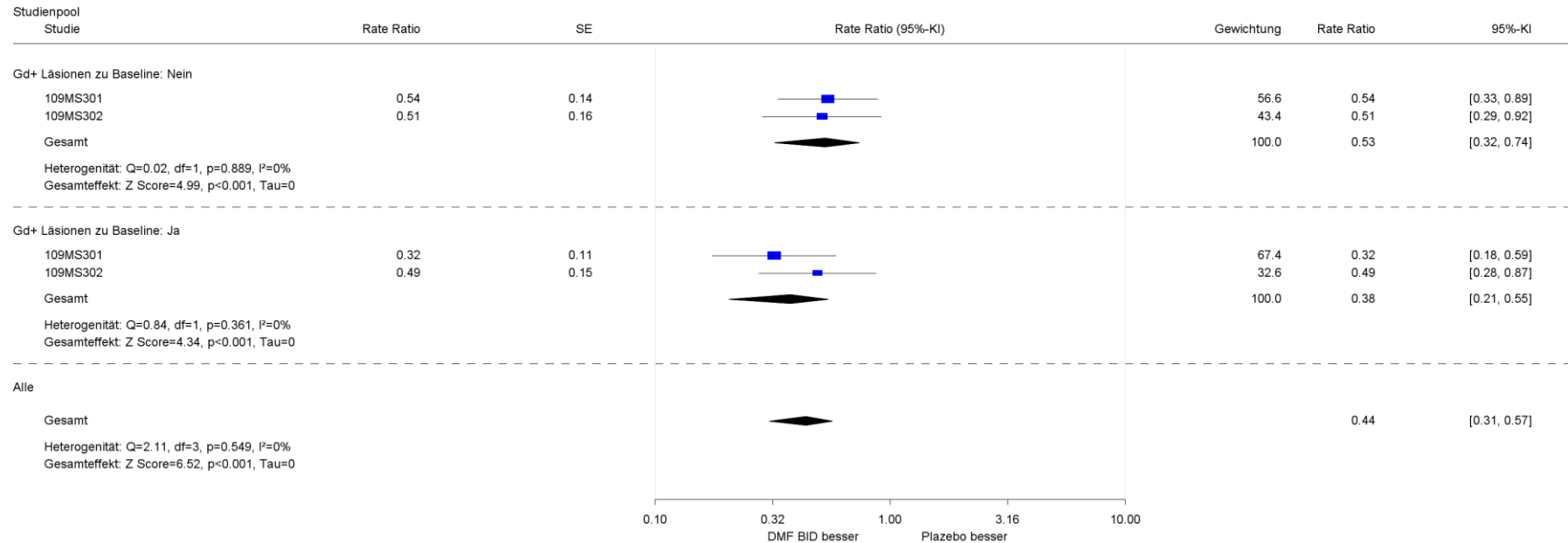
Heterogenität zwischen Subgruppen: $Q=0.48$, $df=1$, $p=0.487$, $I^2=0\%$

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Jährliche Schubrate“ (Subgruppe „Größe der T2-hyperintensiven Läsionen zu Studienbeginn“) zwischen den Subgruppen keine Heterogenität ($p=0,487$).

Das Subgruppenmerkmal „Größe der T2-hyperintensiven Läsionen zu Studienbeginn“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“.

Abbildung 41: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Gd+ Läsionen zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen
 Rate Ratio jährliche Schubrate nach Gd+ Läsionen zu Baseline
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



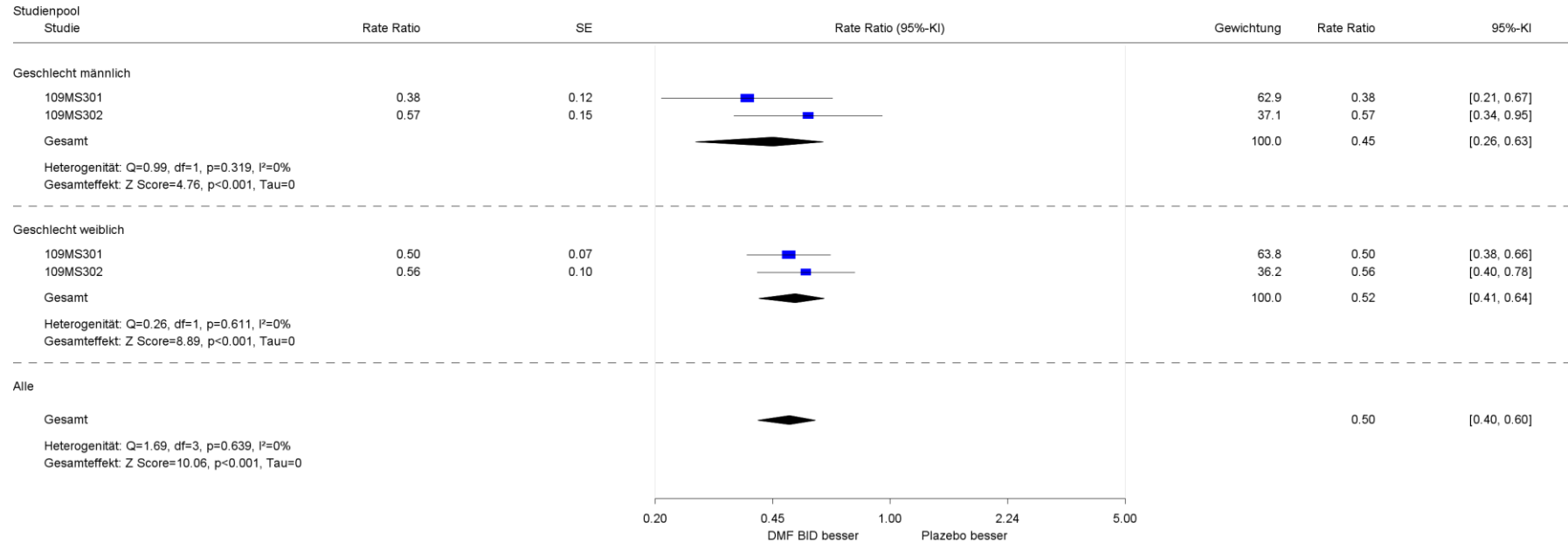
Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=1.26, df=1, p=0.262, I²=20.6%

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Jährliche Schubrate“ (Subgruppe „Gd+ Läsionen zu Studienbeginn“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,262).

Das Subgruppenmerkmal „Gd+ Läsionen zu Studienbeginn“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“.

Abbildung 42: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen
 Rate Ratio jährliche Schubrate nach Geschlecht
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=0.44, df=1, p=0.508, I²=0%

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Jährliche Schubrate“ (Subgruppe „Geschlecht“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,508).

Das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“.

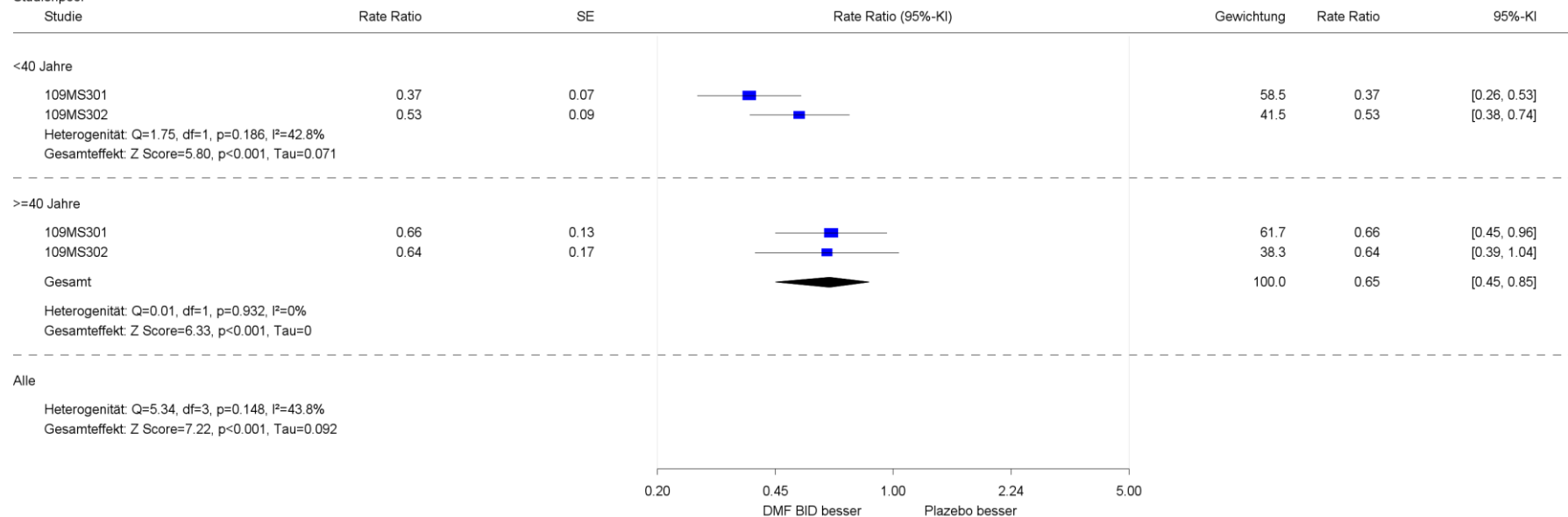
Abbildung 43: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen

Rate Ratio jährliche Schubrate nach Altersgruppen (Cutpoint: 40J)

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studienpool



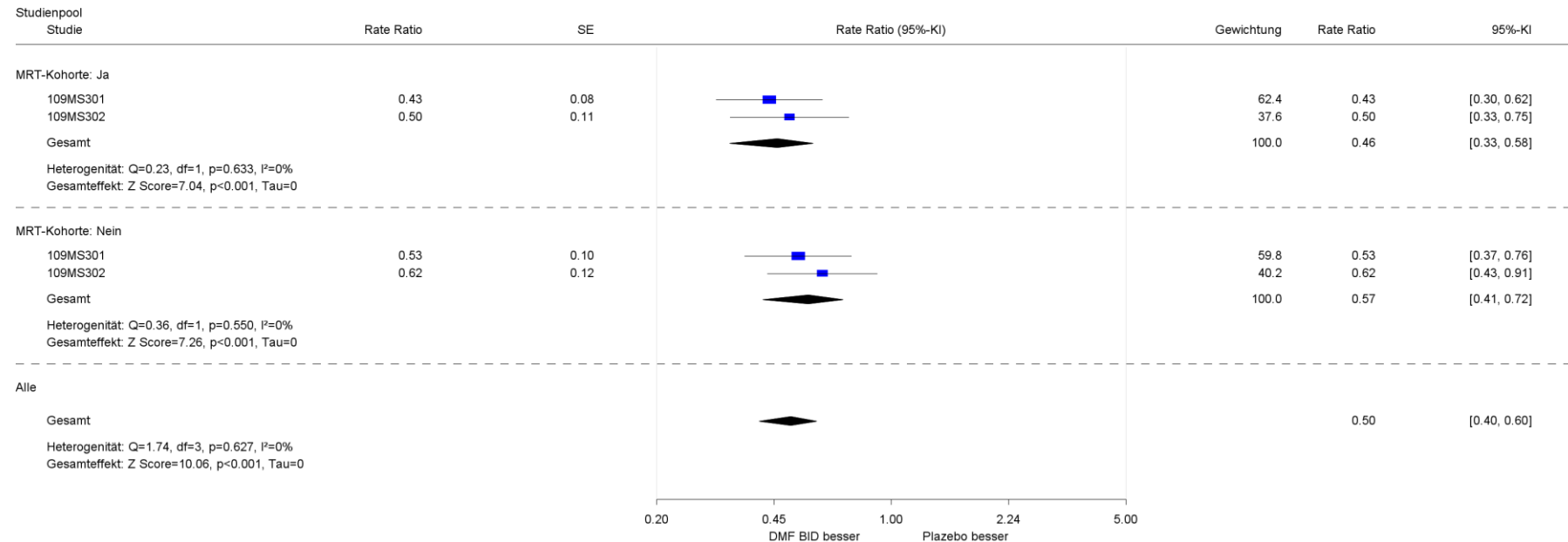
Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=3.59, df=1, p=0.058, I²=72.1%

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Jährliche Schubrate“ (Subgruppe „Alter zu Studienbeginn“) ein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,058).

Auf Basis dieser Studien kann das Subgruppenmerkmal „Alter zu Studienbeginn“ als möglicher Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ angesehen werden.

Abbildung 44: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „MRT Kohorte“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen
 Rate Ratio jährliche Schubrate nach MRT-Kohorte
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

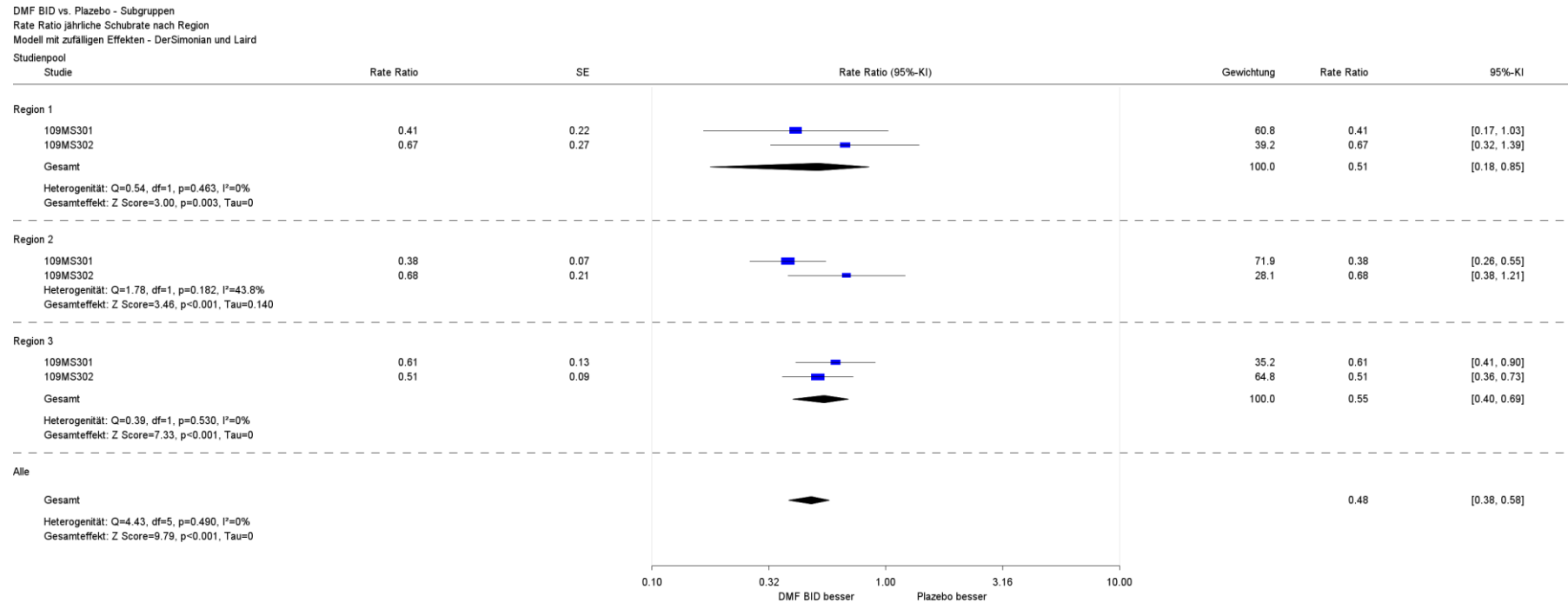


Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=1.16, df=1, p=0.282, I²=13.6%

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Jährliche Schubrate“ (Subgruppe „MRT Kohorte“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,282).

Das Subgruppenmerkmal „MRT Kohorte“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“.

Abbildung 45: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Regionen“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

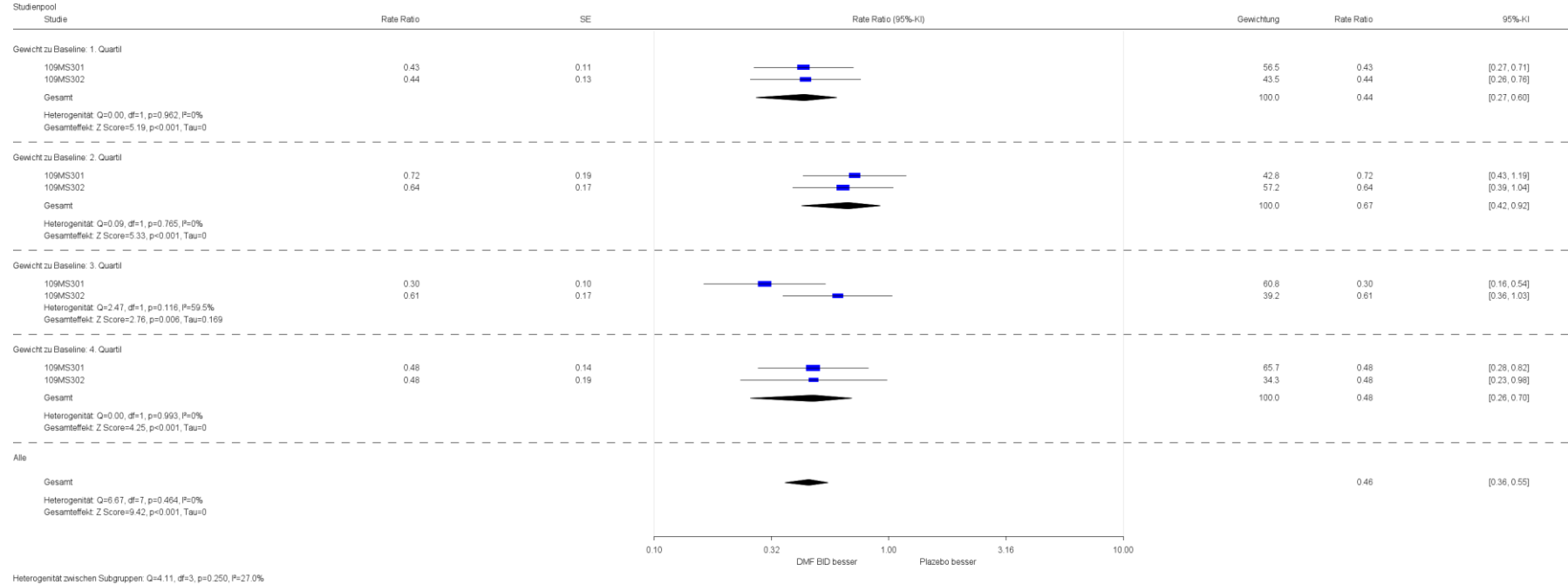


In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Jährliche Schubrate“ (Subgruppe „Regionen“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen ($p=0,424$).

Das Subgruppenmerkmal „Regionen“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“.

Abbildung 46: Meta-Analyse für „Jährliche Schubrate“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ zu Studienbeginn aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen
 Rate Ratio jährliche Schubrate nach Quartilen des Körpergewichts zu Baseline
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Jährliche Schubrate“ (Subgruppe „Gewicht“ zu Studienbeginn) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen ($p=0,250$).

Das Subgruppenmerkmal „Gewicht“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“.

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ aus RCT 109MS301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis ^b	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^c	Zeit bis zur Behinderungsprogression ^d	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^f	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	
EDSS zu Studienbeginn												
≤2,0 EDSS	DMF BID	212			15 %		ITT (EDSS) ^e	HR	0,52		0,32	0,82
	Placebo	202			29 %							
>2,0 EDSS	DMF BID	197			18 %		s.o.	HR	0,73		0,45	1,17
	Placebo	206			25 %							
Anzahl der Schübe vor Studienbeginn												
≤1 Schub	DMF BID	288			15 %		ITT (EDSS) ^e	HR	0,59		0,39	0,89
	Placebo	292			27 %							
≥2 Schübe	DMF BID	121			18 %		s.o.	HR	0,67		0,38	1,20
	Placebo	116			28 %							

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis ^b	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^c	Zeit bis zur Behind erungs progre ssion ^d	Auswert ungsart und - kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^f	Schät- tzer	SE	95%-Konfidenz- intervall	
McDonald Kriterien zu Studienbeginn												
McDonald Kriterium Nr. 1	DMF BID	335			17 %		ITT (EDSS) ^e	HR	0,63		0,44	0,91
	Placeb o	338			27 %							
McDonald Kriterien Nr. 2, 3 und 4	DMF BID	74			15 %		s.o.	HR	0,51		0,22	1,14
	Placeb o	70			26 %							
Medikamentöse Vorbehandlung der MS												
Nein	DMF BID	187			12 %		ITT (EDSS) ^e	HR	0,38		0,22	0,65
	Placeb o	181			28 %							
Ja	DMF BID	222			20 %		s.o.	HR	0,83		0,54	1,29
	Placeb o	227			26 %							
Größe der T2-hyperintensen Läsionen zu Studienbeginn												
≤Median	DMF	87			24 %		ITT	HR	1,07		0,55	2,08

Dimethylfumarat (Tecfidera®)

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis ^b	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^c	Zeit bis zur Behand- erungs- progre- ssion ^d	Auswert- ungsart und - kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^f	Schät- tzer	SE	95%-Konfidenz- intervall	
	BID						(EDSS), nur MRT Kohorte ^e					
	Placebo	96			23 %							
>Median	DMF BID	89			18 %		s.o.	HR	0,58		0,30	1,12
	Placebo	84			33 %							
Gd+ Läsionen zu Studienbeginn												
nicht vorhanden	DMF BID	117			22 %		ITT (EDSS), nur MRT Kohorte ^e	HR	1,01		0,55	1,86
	Placebo	103			23 %							
vorhanden	DMF BID	58			18 %		s.o.	HR	0,56		0,25	1,26
	Placebo	77			33 %							
Geschlecht												
männlich	DMF BID	113			14 %		ITT (EDSS) ^e	HR	0,40		0,21	0,7

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis ^b	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^c	Zeit bis zur Behand- erungs- progre- ssion ^d	Auswert- ungsart und - kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^f	Schät- tzer	SE	95%-Konfidenz- intervall	
	Placebo	102			32 %							
weiblich	DMF BID	296			17 %		s.o.	HR	0,73		0,49	1,08
	Placebo	306			25 %							
Alter zu Studienbeginn												
<40 Jahre	DMF BID	224			11 %		ITT (EDSS) ^e	HR	0,38		0,22	0,63
	Placebo	206			27 %							
≥40 Jahre	DMF BID	185			23 %		s.o.	HR	0,92		0,59	1,43
	Placebo	202			27 %							
MRT Kohorte												
ja	DMF BID	176			21 %		ITT (EDSS) ^e	HR	0,80		0,51	1,27
	Placebo	180			28 %							
nein	DMF BID	233			13 %		s.o.	HR	0,48		0,29	0,78

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

Subgruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis ^b	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^c	Zeit bis zur Behinderung ^d	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^f	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	
	Placebo	228			27 %							
Regionen												
Region 1	DMF BID	65			19 %		ITT (EDSS) ^e	HR	0,74		0,32	1,69
	Placebo	64			28 %							
Region 2	DMF BID	173			15 %		s.o.	HR	0,49		0,29	0,82
	Placebo	172			30 %							
Region 3	DMF BID	171			16 %		s.o.	HR	0,71		0,42	1,19
	Placebo	172			24 %							
Gewicht zu Studienbeginn												
1. Quartil	DMF BID	121			19 %		ITT (EDSS) ^e	HR	0,93		0,48	1,78
	Placebo	96			22 %							
2. Quartil	DMF BID	94			16 %		s.o.	HR	0,44		0,23	0,88

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis ^b	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^c	Zeit bis zur Behind erungs progre ssion ^d	Auswert ungsart und - kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^f	Schät- tzer	SE	95%-Konfidenz- intervall	
	Placebo	100			34 %							
3. Quartil	DMF BID	90			13 %		s.o.	HR	0,58		0,27	1,22
	Placebo	101			25 %							
4. Quartil	DMF BID	101			14 %		s.o.	HR	0,53		0,26	1,08
	Placebo	106			26 %							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Eine Behinderungsprogression mittels EDSS wurde wie folgt definiert: Anstieg um $\geq 1,0$ EDSS-Punkt (12 Wochen-Bestätigung) bei einem EDSS $\geq 1,0$ zu Studienbeginn / Anstieg um $\geq 1,5$ EDSS-Punkte (12 Wochen-Bestätigung) bei einem EDSS = 0 zu Studienbeginn.

c: basierend auf der Kaplan-Meier Produkt-Limit Methode.

d: Werte bezeichnen das 10%-Perzentil, basierend auf der Kaplan-Meier Produkt-Limit Methode.

e: Die Population in dieser Auswertung umfasste alle Patienten der ITT-Population, für die ein EDSS-Wert zu Studienbeginn vorlag.

f: Der Gruppenunterschied wurde basierend auf einem proportionalen Cox Hazard Modell, das um die Faktoren „EDSS zu Studienbeginn (EDSS $\leq 2,0$ vs. EDSS $> 2,0$)“, „Alter zu Studienbeginn (< 40 vs. ≥ 40)“ und „Region“ adjustiert wurde, ausgewertet.

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

EDSS: Expanded Disability Status Scale; DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich; Gd: Gadolinium; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; SE: Standardfehler

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ aus RCT 109MS302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis ^b	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^c	Zeit bis zur Behinderungsprogression ^d	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^f	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	
EDSS zu Studienbeginn												
≤2,0 EDSS	DMF BID	161			12 %		ITT (EDSS) ^e	HR	0,78		0,42	1,45
	Placebo	160			17 %							
>2,0 EDSS	DMF BID	198			13 %		s.o.	HR	0,74		0,43	1,29
	Placebo	203			16 %							
Anzahl der Schübe vor Studienbeginn												
≤1 Schub	DMF BID	252			13 %		ITT (EDSS) ^e	HR	0,89		0,54	1,49
	Placebo	254			15 %							
≥2 Schübe	DMF BID	107			13 %		s.o.	HR	0,62		0,30	1,27
	Placebo	108			22 %							
McDonald Kriterien zu Studienbeginn												
McDonald Kriterium Nr. 1	DMF BID	291			13 %		ITT (EDSS) ^e	HR	0,73		0,47	1,15
	Placebo	309			18 %							

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis ^b	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^c	Zeit bis zur Behand- erungs- progres- sion ^d	Auswertungsart und - kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^f	Schät- tzer	SE	95%-Konfidenz- intervall	
McDonald Kriterien Nr. 2, 3 und 4	DMF BID	68			11 %		s.o.	HR	1,07		0,34	3,36
	Placebo	54			12 %							
Medikamentöse Vorbehandlung der MS												
Nein	DMF BID	211			8 %		ITT (EDSS) ^e	HR	0,56		0,30	1,03
	Placebo	216			16 %							
Ja	DMF BID	148			19 %		s.o.	HR	1,07		0,60	1,89
	Placebo	147			19 %							
Größe der T2-hyperintensen Läsionen zu Studienbeginn												
≤Median	DMF BID	83			7 %		ITT (EDSS), nur MRT Kohorte ^e	HR	0,75		0,25	2,24
	Placebo	77			11 %							
>Median	DMF BID	86			17 %		s.o.	HR	0,80		0,37	1,70

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis ^b	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^c	Zeit bis zur Behind erungsp rogressi on ^d	Auswertu ngsart und - kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^f	Schät- tzer	SE	95%-Konfidenz- intervall	
	Placebo	90			21 %							
Gd+ Läsionen zu Studienbeginn												
nicht vorhanden	DMF BID	86			8 %		ITT (EDSS), nur MRT Kohorte ^e	HR	0,70		0,25	1,96
	Placebo	87			12 %							
vorhanden	DMF BID	82			15 %		s.o.	HR	0,88		0,39	1,96
	Placebo	79			20 %							
Geschlecht												
männlich	DMF BID	114			10 %		ITT (EDSS) ^e	HR	0,52		0,23	1,18
	Placebo	112			16 %							
weiblich	DMF BID	245			14 %		s.o.	HR	0,93		0,57	1,51
	Placebo	251			17 %							
Alter zu Studienbeginn												
<40 Jahre	DMF BID	208			12 %		ITT (EDSS) ^e	HR	0,68		0,39	1,18
	Placebo	213			17 %							

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

Sub- gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis ^b	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^c	Zeit bis zur Behind erungsp rogressi on ^d	Auswertu ngsart und - kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^f	Schät- tzer	SE	95%-Konfidenz- intervall	
≥40 Jahre	DMF BID	151			14 %		s.o.	HR	0,96		0,51	1,78
	Placebo	150			15 %							
MRT Kohorte												
ja	DMF BID	169			12 %		ITT (EDSS) ^e	HR	0,79		0,42	1,46
	Placebo	167			16 %							
nein	DMF BID	190			14 %		s.o.	HR	0,78		0,45	1,36
	Placebo	196			17 %							
Regionen												
Region 1	DMF BID	65			13 %		ITT (EDSS) ^e	HR	0,66		0,27	1,60
	Placebo	73			23 %							
Region 2	DMF BID	55			21 %		s.o.	HR	1,24		0,47	3,27
	Placebo	55			17 %							
Region 3	DMF BID	239			11 %		s.o.	HR	0,64		0,37	1,10

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

Sub-gruppe	Arm	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis ^b	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in % ^c	Zeit bis zur Behinderungsp ^r ogression ^d	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied vs. Placebo				
								Maß ^f	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	
	Placebo	235			15 %							
Gewicht zu Studienbeginn												
1. Quartil	DMF BID	87			13 %		ITT (EDSS) ^e	HR	1,06		0,42	2,69
	Placebo	75			12 %							
2. Quartil	DMF BID	99			16 %		s.o.	HR	1,19		0,55	2,61
	Placebo	91			13 %							
3. Quartil	DMF BID	90			11 %		s.o.	HR	0,55		0,24	1,26
	Placebo	117			22 %							
4. Quartil	DMF BID	83			10 %		s.o.	HR	0,48		0,19	1,19
	Placebo	78			20 %							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Eine Behinderungsprogression mittels EDSS wurde wie folgt definiert: Anstieg um $\geq 1,0$ EDSS-Punkt (12 Wochen-Bestätigung) bei einem EDSS $\geq 1,0$ zu Studienbeginn / Anstieg um $\geq 1,5$ EDSS-Punkte (12 Wochen-Bestätigung) bei einem EDSS = 0 zu Studienbeginn.

c: basierend auf der Kaplan-Meier Produkt-Limit Methode.

d: Werte bezeichnen das 10%-Perzentil, basierend auf der Kaplan-Meier Produkt-Limit Methode.

e: Die Population in dieser Auswertung umfasste alle Patienten der ITT-Population, für die ein EDSS-Wert zu Studienbeginn vorlag.

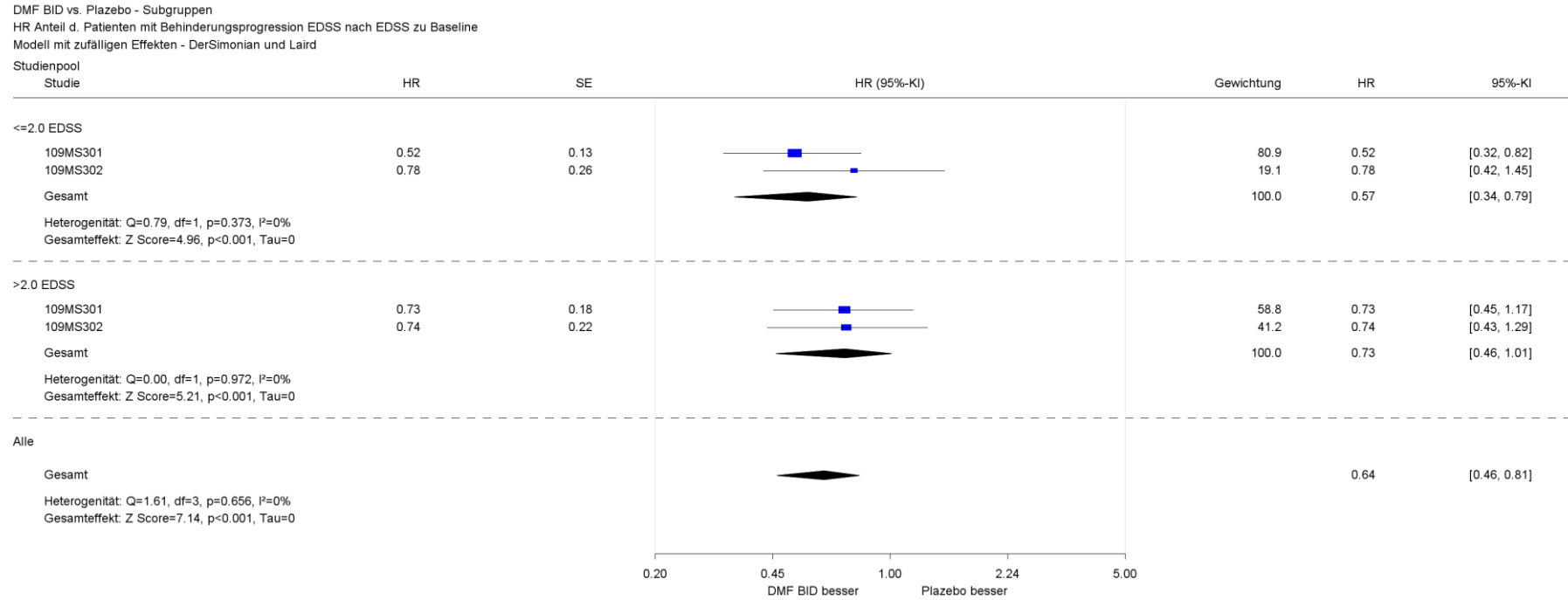
f: Der Gruppenunterschied wurde basierend auf einem proportionalen Cox Hazard Modell, das um die Faktoren „EDSS zu Studienbeginn (EDSS $\leq 2,0$ vs. EDSS $> 2,0$)“, „Alter zu Studienbeginn (< 40 vs. ≥ 40)“ und „Region“ adjustiert wurde, ausgewertet.

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

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

EDSS: Expanded Disability Status Scale; DMF BID: Dimethylfumarat, 2 mal täglich;; Gd: Gadolinium; HR: Hazard Ratio;ITT: Intention-to-treat; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; SE: Standardfehler

Abbildung 47: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „EDSS zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo



Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=0.82, df=1, p=0.365, I²=0%

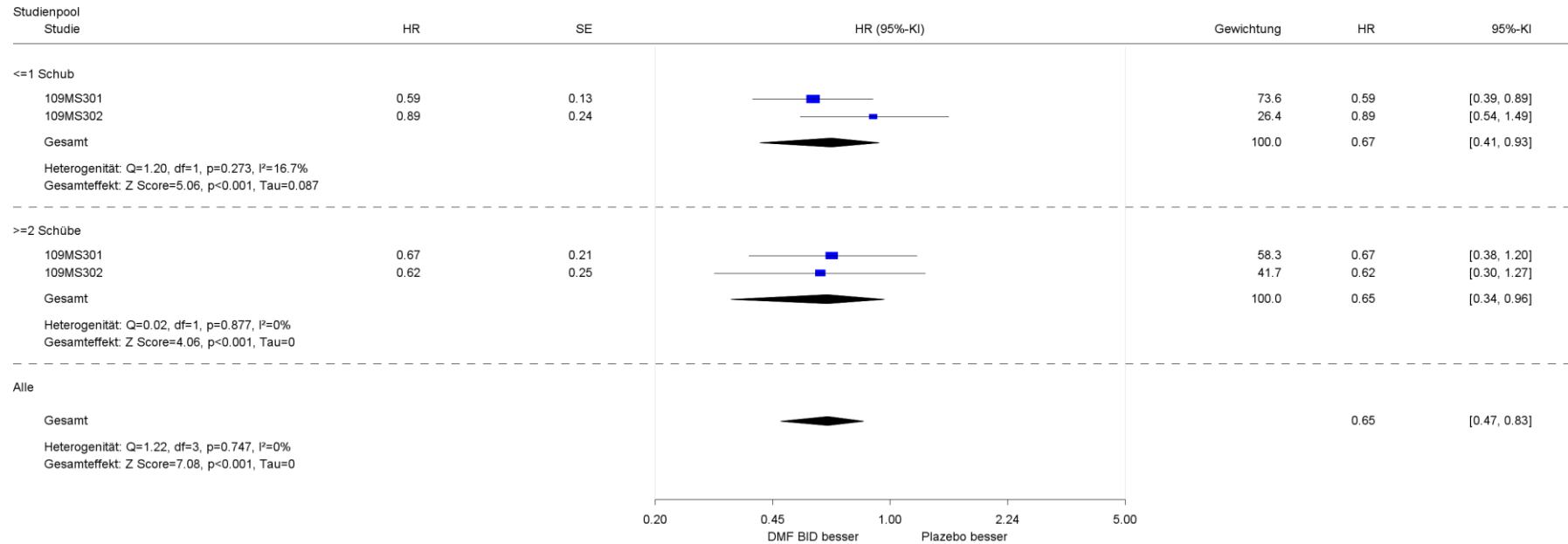
In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS“ (Subgruppe „EDSS zu Studienbeginn“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,365).

Das Subgruppenmerkmal „EDSS zu Studienbeginn“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS“.

Abbildung 48: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Anzahl der Schübe vor Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen

HR Anteil d. Patienten mit Behinderungsprogression EDSS nach Anzahl der Schübe
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

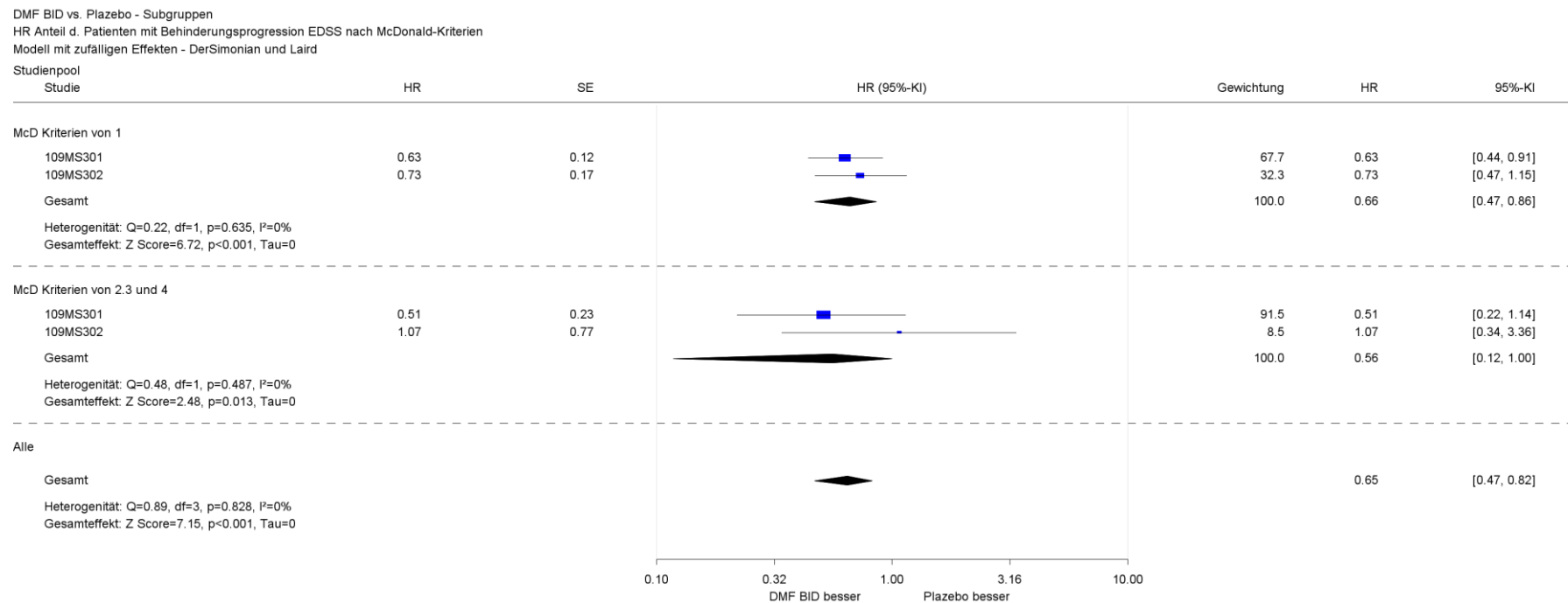


Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=0.00, df=1, p=0.976, I²=0%

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS“ (Subgruppe „Anzahl der Schübe vor Studienbeginn“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,976).

Das Subgruppenmerkmal „Anzahl der Schübe vor Studienbeginn“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS“.

Abbildung 49: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „McDonald Kriterien zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo



Heterogenität zwischen Subgruppen: $Q=0.18$, $df=1$, $p=0.669$, $I^2=0\%$

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS“ (Subgruppe „McDonald Kriterien zu Studienbeginn“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen ($p=0,669$).

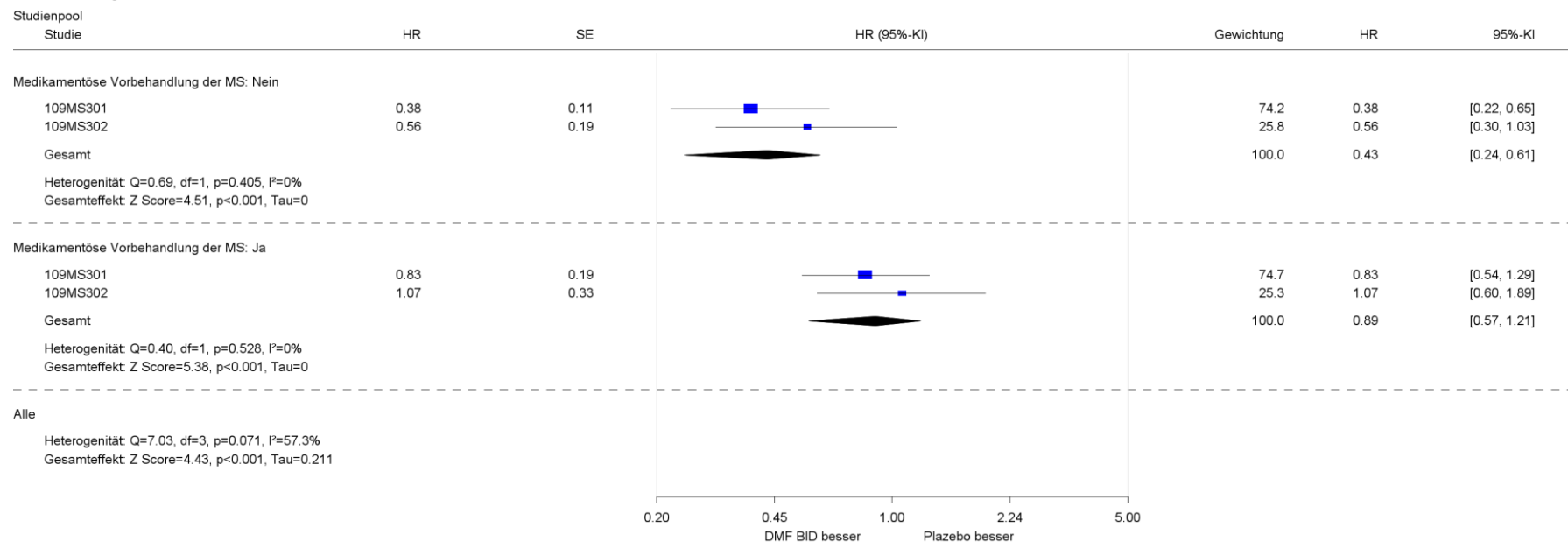
Das Subgruppenmerkmal „McDonald Kriterien zu Studienbeginn“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS“.

Abbildung 50: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Medikamentöse Vorbehandlung der MS“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen

HR Anteil d. Patienten mit Behinderungsprogression EDSS nach med. Vorbehandlung

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=5.94, df=1, p=0.015, I²=83.2%

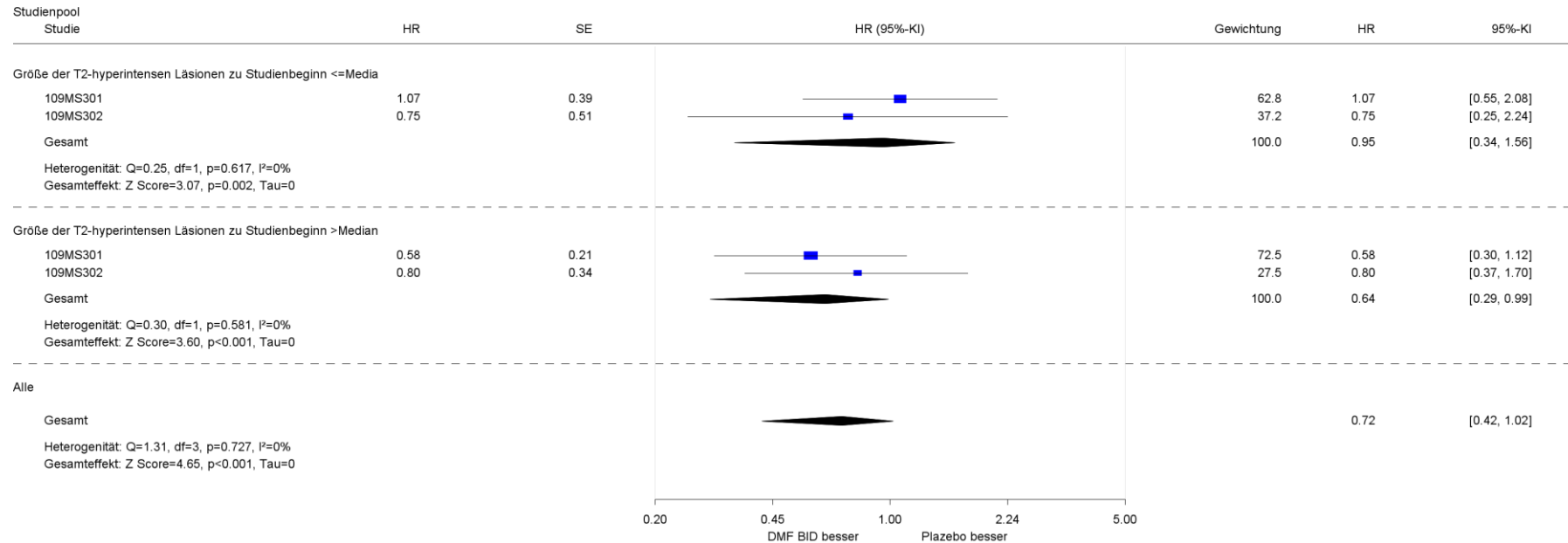
In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS“ (Subgruppe „Medikamentöse Vorbehandlung der MS“) eine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,015).

Auf Basis dieser Studien kann das Subgruppenmerkmal „Medikamentöse Vorbehandlung der MS“ als Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke für den „Endpunkt für Behinderungsprogression mittels EDSS“ angesehen werden.

Abbildung 51: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Größe der T2-hyperintensiven Läsionen“ zu Studienbeginn aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen

HR Anteil d. Patienten mit Behinderungsprogression EDSS nach Größe d. T2-hyperintensiven Läsionen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen: $Q=0.76$, $df=1$, $p=0.384$, $I^2=0\%$

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS“ (Subgruppe „Größe der T2-hyperintensiven Läsionen zu Studienbeginn“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen ($p=0,384$).

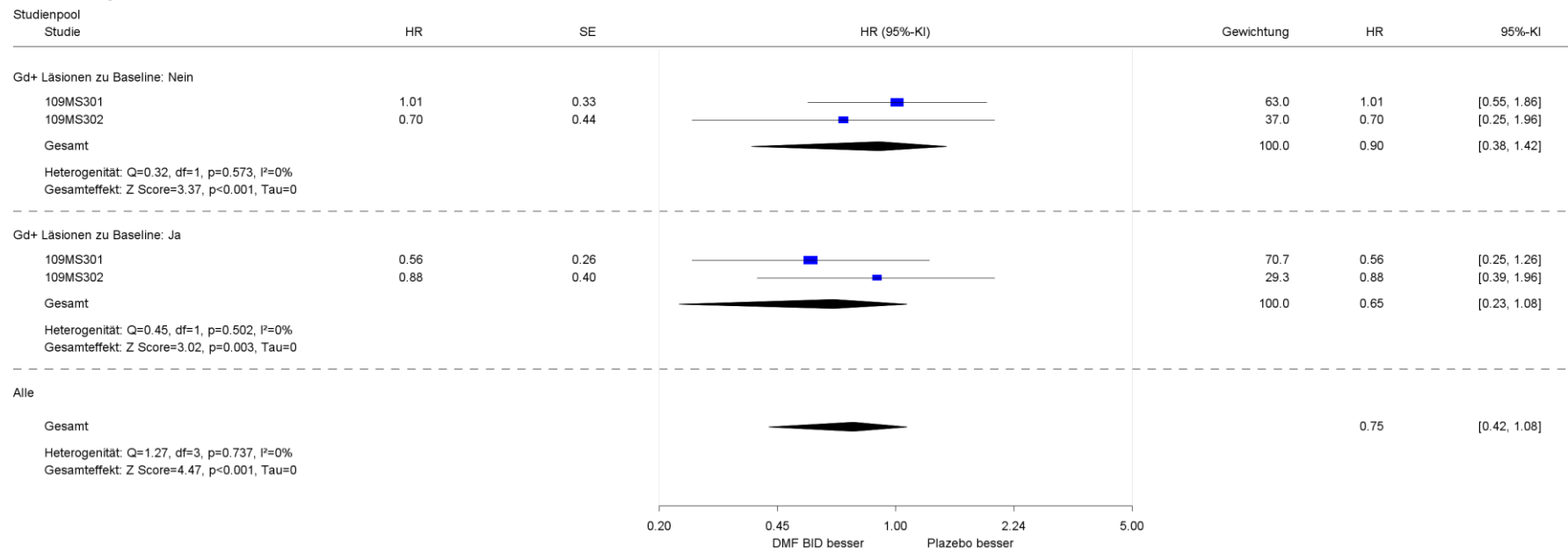
Das Subgruppenmerkmal „Größe der T2-hyperintensiven Läsionen zu Studienbeginn“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS“.

Abbildung 52: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Gd+ Läsionen zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen

HR Anteil d. Patienten mit Behinderungsprogression EDSS nach Gd+ Läsionen zu Baseline

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=0.50, df=1, p=0.480, I²=0%

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS“ (Subgruppe „Größe der T2-hyperintensen Läsionen zu Studienbeginn“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,480).

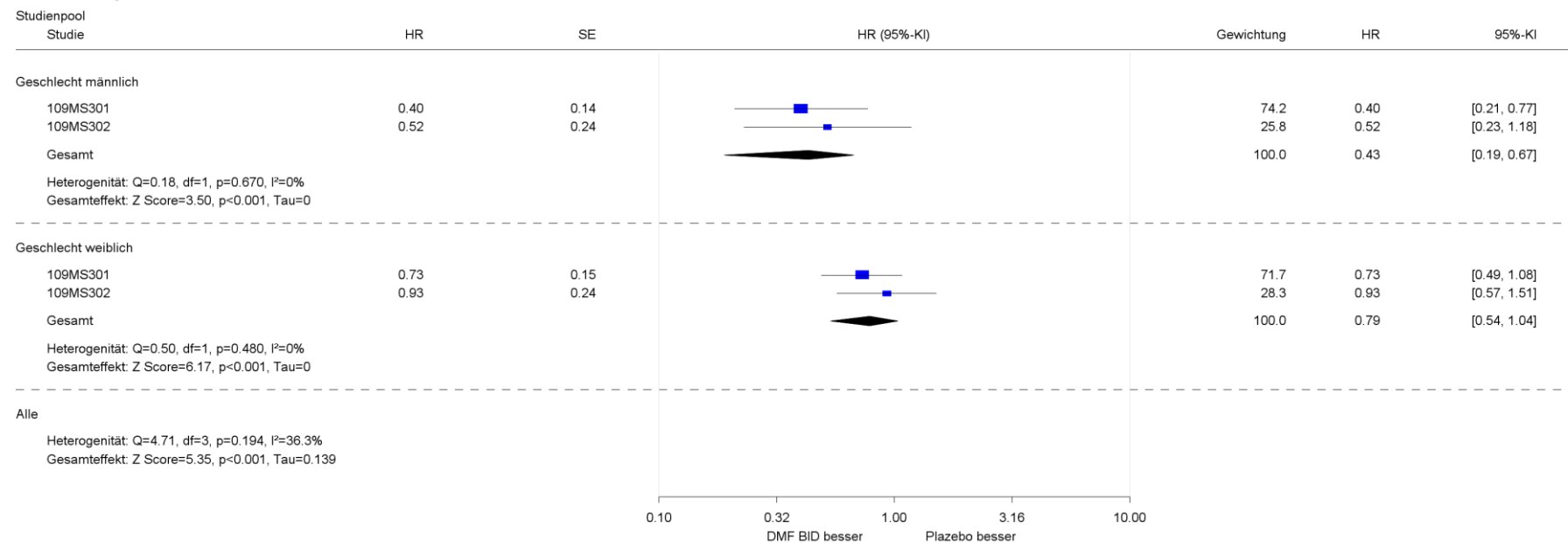
Das Subgruppenmerkmal „Größe der T2-hyperintensen Läsionen zu Studienbeginn“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS“.

Abbildung 53: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen

HR Anteil d. Patienten mit Behinderungsprogression EDSS nach Geschlecht

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=4.03, df=1, p=0.045, I²=75.2%

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS“ (Subgruppe „Geschlecht“) eine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,045).

Auf Basis dieser Studien kann das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ als Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS“ angesehen werden.

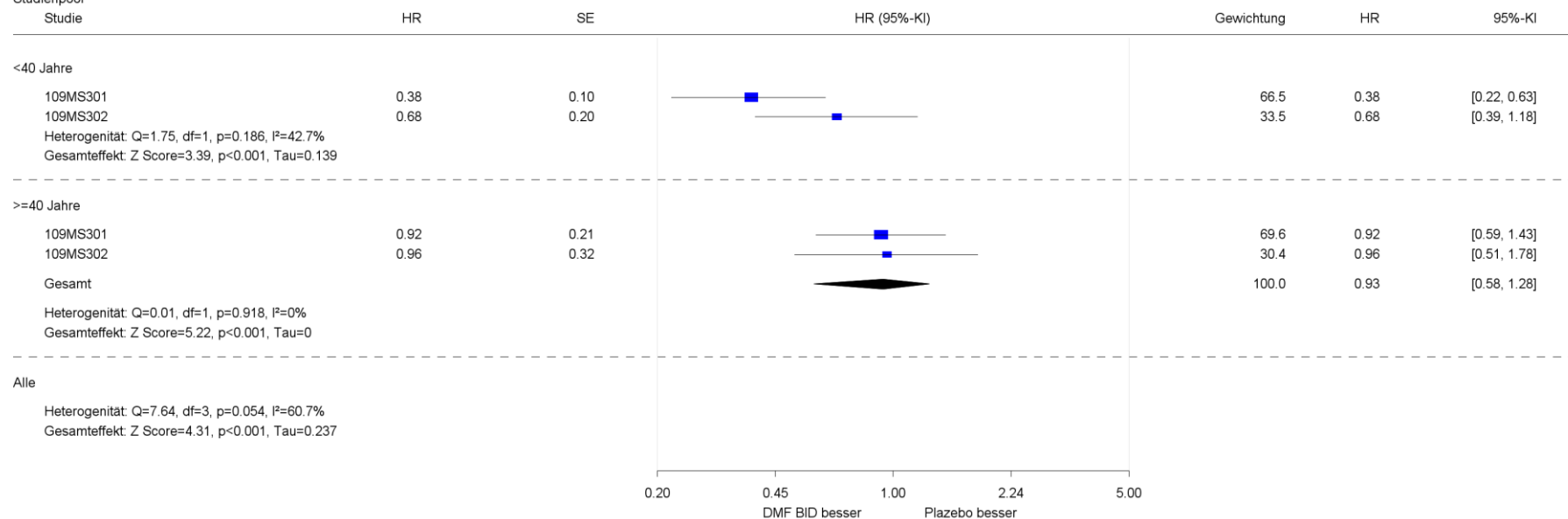
Abbildung 54: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter zu Studienbeginn“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen

HR Anteil d. Patienten mit Behinderungsprogression EDSS nach Altersgruppen (Cutpoint: 40J)

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studienpool



Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=5.88, df=1, p=0.015, I²=83.0%

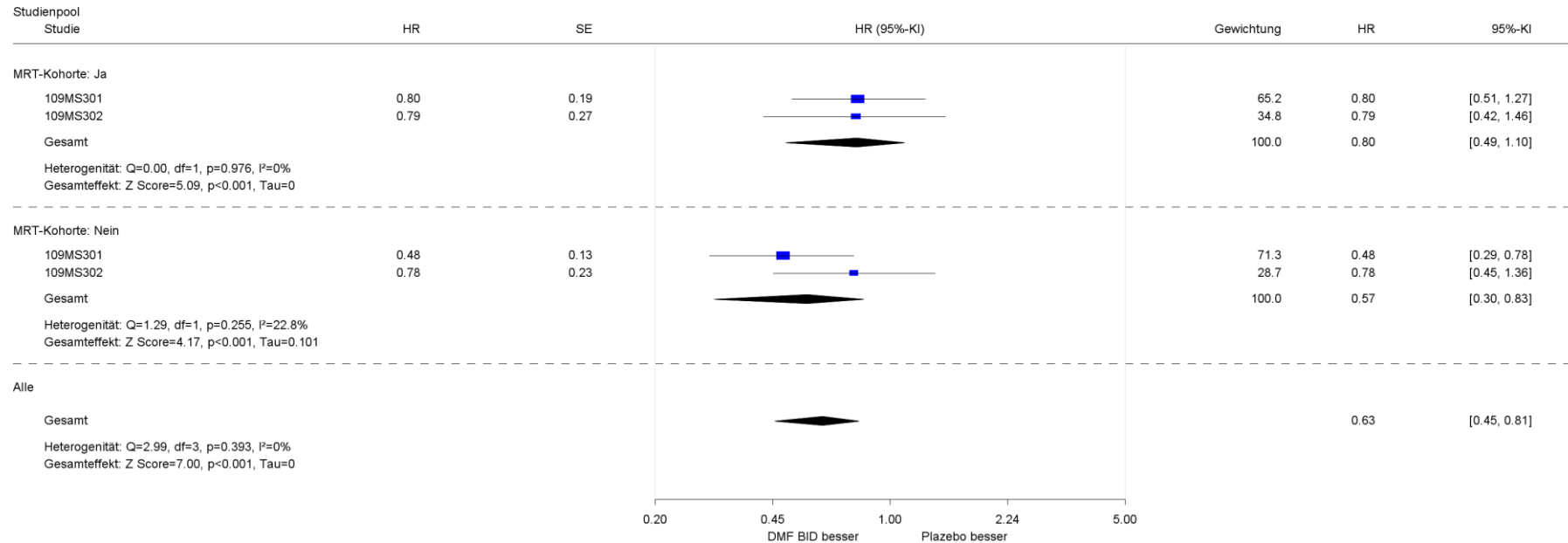
In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS“ (Subgruppe „Alter zu Studienbeginn“) eine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,015).

Auf Basis dieser Studien kann das Subgruppenmerkmal „Alter zu Studienbeginn“ als Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke für den Endpunkt Behinderungsprogression mittels EDSS angesehen werden.

Abbildung 55: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „MRT Kohorte“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen

HR Anteil d. Patienten mit Behinderungsprogression EDSS nach MRT-Kohorte
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



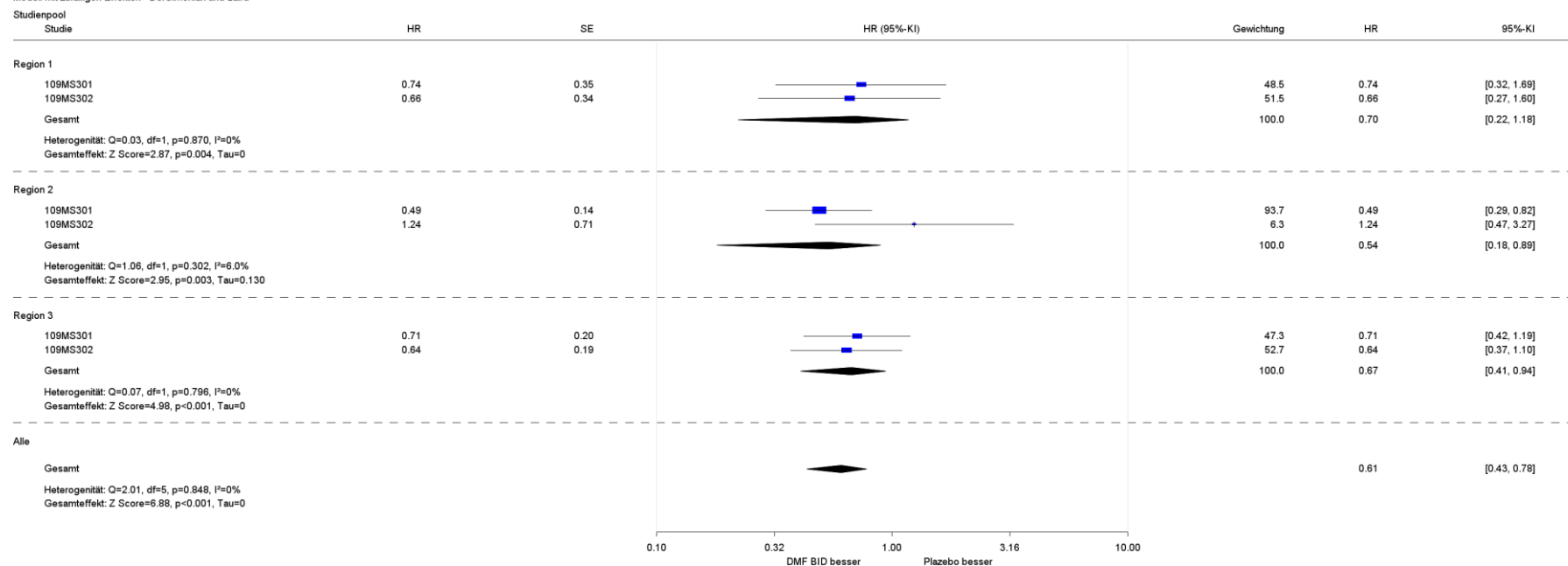
Heterogenität zwischen Subgruppen: $Q=1.69$, $df=1$, $p=0.193$, $I^2=41.0\%$

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS“ (Subgruppe „MRT Kohorte“) ein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Subgruppen ($p=0,193$).

Auf Basis dieser Studien kann das Subgruppenmerkmal „MRT Kohorte“ als möglicher Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS“ angesehen werden.

Abbildung 56: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Regionen“ aus RCT; DMF BID vs. Placebo

DMF BID vs. Placebo - Subgruppen
 HR Anteil d. Patienten mit Behinderungsprogression EDSS nach Region
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

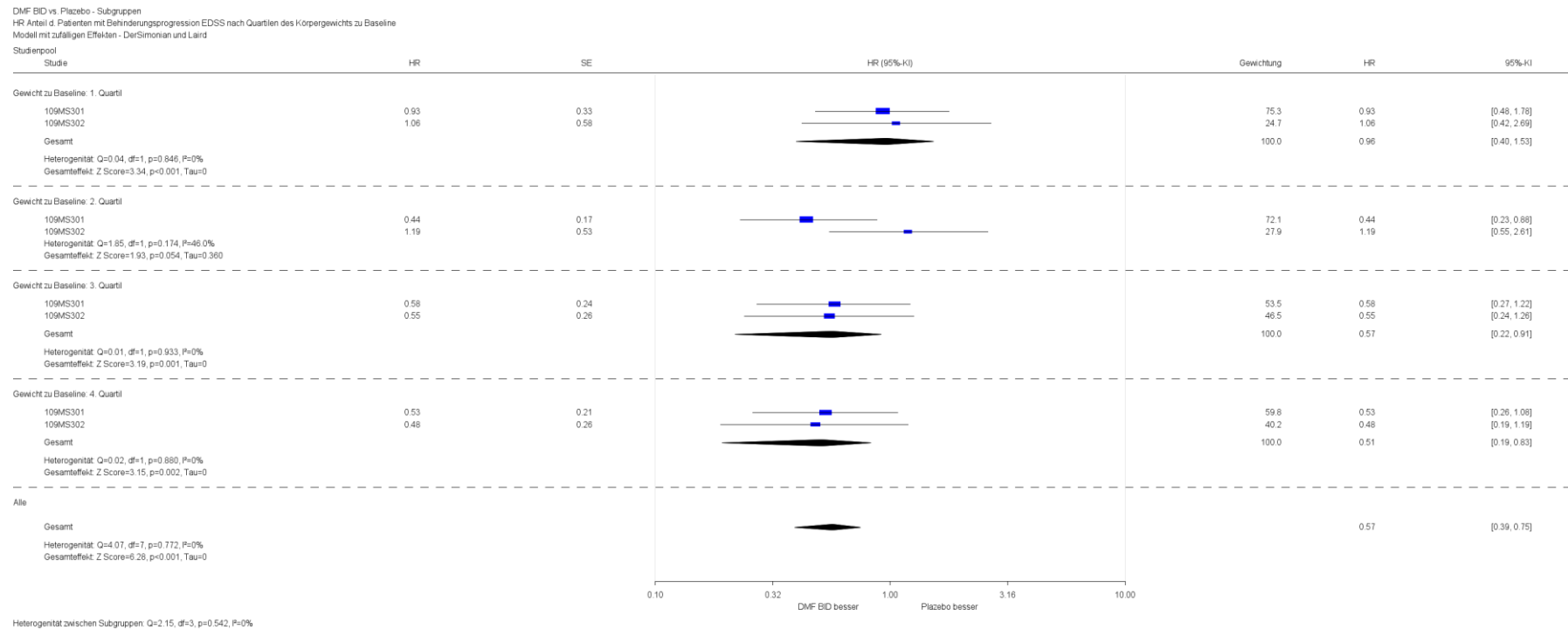


Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=0.85, df=2, p=0.653, I²=0%

In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS“ (Subgruppe „Regionen“) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen (p=0,653).

Das Subgruppenmerkmal „Regionen“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS“.

Abbildung 57: Meta-Analyse für „Behinderungsprogression mittels EDSS“ bzgl. des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ zu Studienbeginn aus RCT; DMF BID vs. Placebo



In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS“ (Subgruppe „Gewicht“ zu Studienbeginn) keine Heterogenität zwischen den Subgruppen ($p=0,542$).

Das Subgruppenmerkmal „Gewicht“ ist demnach kein Effektmodifikator für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS“.

Nachfolgend sind in Tabelle 4-75 die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammengefasst.

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

Tabelle 4-75: Zusammenfassung der Ergebnisse von Meta-Analysen für a priori geplante Subgruppenanalysen der Studien 109MS301 und 109MS302 - DMF BID vs. Placebo

Endpunkt →/ ↓ Subgruppenmerkmal	Anteil Patienten mit Schüben	Jährliche Schubrate	Behinderungsprogression mittels EDSS
	p-Wert der Q-Statistik		
EDSS zu Studienbeginn	0,005	<0,001	0,365
Anzahl der Schübe vor Studienbeginn	0,916	0,940	0,976
McDonald Kriterien zu Studienbeginn	0,725	0,865	0,669
Medikamentöse Vorbehandlung der MS	0,167	0,195	0,015
Größe der T2-hyperintensiven Läsionen zu Studienbeginn	0,275	0,487	0,384
Gd+ Läsionen zu Studienbeginn	0,470	0,262	0,480
Geschlecht	0,692	0,508	0,045
Alter zu Studienbeginn	0,024	0,058	0,015
MRT Kohorte	0,065	0,282	0,193
Regionen	0,860	0,424	0,653
Gewicht zu Studienbeginn	0,268	0,250	0,542

Legende für Färbung der Zellen: Beleg für eine / Hinweis für eine / keine Effektmodifikation

Es zeigten sich die folgenden Ergebnisse bzgl. potentieller Effektmodifikationen in den a priori geplanten Subgruppenanalysen:

- Für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ können die Subgruppenmerkmale „EDSS zu Studienbeginn“ (p-Wert der Q-Statistik=0,005) und „Alter zu Studienbeginn“ (p-Wert der Q-Statistik=0,024) als Effektmodifikatoren hinsichtlich der Effektstärke angesehen werden. Das Subgruppenmerkmal „Medikamentöse Vorbehandlung“ (p-Wert der Q-Statistik=0,167) kann als Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation eingestuft werden.
- Für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ kann das Subgruppenmerkmal „EDSS zu Studienbeginn“ (p-Wert der Q-Statistik≤0,001) als Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke angesehen werden. Die Subgruppenmerkmale „Medikamentöse Vorbehandlung“ (p-Wert der Q-Statistik=0,195) und „Alter zu Studienbeginn“ (p-Wert der Q-Statistik=0,058) können als Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation eingestuft werden.
- Für den Endpunkt Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) können die Subgruppenmerkmale „Medikamentöse Vorbehandlung“ (p-Wert der Q-Statistik=0,015), „Geschlecht“ (p-Wert der Q-Statistik=0,045) und „Alter zu Studienbeginn“ (p-Wert der Q-Statistik=0,015) als Effektmodifikatoren hinsichtlich der Effektstärke angesehen werden.
- Zusammenfassend könnten Alter und EDSS zu Studienbeginn (signifikante p-Werte für jeweils zwei von drei untersuchten Wirksamkeitsendpunkten) sowie Geschlecht und medikamentöse Vorbehandlung der MS (signifikante p-Werte für jeweils einen von drei untersuchten Wirksamkeitsendpunkte) als potentielle Effektmodifikatoren einer Behandlung mit DMF verglichen mit Placebo angesehen werden.
- Die weiteren untersuchten Subgruppenmerkmale (Region, Gewicht, Anzahl der Schübe vor Studienbeginn, McDonald Kriterien sowie MRT-bezogene Kriterien) sind keine Effektmodifikatoren.

Bei der Interpretation der Subgruppenanalysen sind statistische, klinische und versorgungsrelevante Aspekte zu berücksichtigen. Alle Einteilungen für die statistischen Modelle der Wirksamkeitsendpunkte wurden so gewählt, dass sie mit zuvor durchgeführten Phase 3 Studien auf dem Gebiet der MS konsistent sind. Bei einigen Subgruppen ergaben sich unterschiedliche Effekte nicht nur in den DMF-, sondern auch in den Placebo-Gruppen.

Dies zeigt sich z. B. sehr deutlich am Subgruppenmerkmal „Alter“, bei dem sich für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ ein Beleg für eine Effektmodifikation ergab.

Tabelle 4-H: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt "Anteil Patienten mit Schüben" bzgl. des Subgruppenmerkmals "Alter"

Subgruppe	Arm	N	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in %	Behandlungsunterschied vs. Placebo			
				Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	
Studie 109MS301							
<40 Jahre	DMF BID	224	26,50 %	HR	0,41	0,29	0,57
	Placebo	206	53,30 %				
≥40 Jahre	DMF BID	186	27,60 %	HR	0,74	0,51	1,0
	Placebo	202	38,80 %				
Studie 109MS302							
<40 Jahre	DMF BID	208	31,10 %	HR	0,59	0,42	0,82
	Placebo	213	48,20 %				
≥40 Jahre	DMF BID	151	26,30 %	HR	0,81	0,52	1,28
	Placebo	150	30,50 %				

Tabelle 4-H zeigt, dass sich unter DMF, unabhängig von der betrachteten Alterssubgruppe, vergleichbare Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ zwischen 26,3 % und 31,1 %, ergeben. Die Ergebnisse unter Placebo variieren im Gegensatz dazu zwischen 30,5 % und 53,3 %, was zu den unterschiedlichen HR bei den Subgruppen führt (siehe Abbildung 32).

Da sich die Einstufung eines Subgruppenmerkmals als potenzieller Effektmodifikator formal ausschließlich aus der Betrachtung der HR von DMF vs. Placebo ergibt, müssen bei der Bewertung einer Intervention in dieser Hinsicht auch die Ereignisraten in der Kontrollgruppe berücksichtigt werden.

Neben dem statistischen muss auch der klinische Zusammenhang der Ergebnisse bei der Interpretation einer Effektmodifikation berücksichtigt werden. Daher wurden auch die Trennpunkte so festgelegt, dass sie sich an allgemein üblichen, MS-spezifischen Kriterien orientieren.

Auch dies kann am oben beschriebenen Beispiel des Subgruppenmerkmals „Alter“ verdeutlicht werden. Hierzu sollen bzgl. des Alters folgende Tatsachen festgehalten werden:

- Die Anzahl der Schübe ist im frühen Erkrankungsverlauf meist höher als in späteren Phasen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1)

- Laut deutschem MS-Register manifestiert sich die MS hauptsächlich zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, wobei das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn bei 31,8 Jahren liegt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3)

Die oben beschriebenen Aspekte bedingen gemeinsam, dass für die Subgruppe mit Alter <40 Jahre grundsätzlich von einem höheren Anteil Patienten mit Schüben auszugehen ist, als bei der Subgruppe mit einem Alter ≥ 40 Jahre. Auch dies bestätigt sich durch die deutlich erhöhten Ereignisraten unter Placebo bei den jüngeren Patienten der Studien. Insgesamt bleibt auch von klinischer Seite her festzuhalten, dass DMF in der Lage ist, unabhängig vom Alter (und in diesem Fall auch der Krankheitsaktivität) der Patienten, das Risiko einen Schub zu erleiden, bedeutend zu senken.

Besonders bei der Interpretation des EDSS zu Studienbeginn als Effektmodifikator muss der klinische Zusammenhang berücksichtigt werden. Der EDSS – Wert wird im klinischen Alltag als Kriterium für die Diagnosestellung sowie Verlaufskontrolle der MS verwendet [14]. Auch die Evidenzrecherche des G-BA hat keine Hinweise ergeben, dass der EDSS – Wert bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden soll [54].

Die MS ist eine chronische Erkrankung, in deren Verlauf der EDSS – Wert zunimmt. Daher ist der EDSS aus statistischer Sicht zwar als Effektmodifikator identifiziert worden, aus klinischer und versorgungsrelevanter Perspektive ist aber zu bemerken, dass DMF unabhängig von der initialen Einstufung des Patienten auf der EDSS Skala in der Lage ist, das Risiko für das Auftreten von Schüben deutlich zu senken.

Ferner können diese Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht identifiziert werden, da hier nur auf publizierte Daten zurückgegriffen werden kann. In der systematischen Evidenzrecherche konnten keine geeigneten Publikationen identifiziert werden, so dass ein indirekter Vergleich für die einzelnen Gruppen nicht durchgeführt werden kann. (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

Dies gilt ebenso für das Subgruppenmerkmal „Vorbehandlung“: dieses ist nach statistischen Kriterien ein potentieller Effektmodifikator. Die Studien der Vergleichstherapien haben in überwiegender Mehrheit per Ein- und Ausschlusskriterien nur therapie-naive Patienten untersucht. Daher kann dieses Kriterium nicht im adjustierten indirekten Vergleich weiter analysiert werden.

Die Vorbehandlung von Patienten ist im klinischen Alltag kein Kriterium für die Therapieentscheidung. Die Leitlinie erwähnt sogar ein mögliches Umstellen innerhalb der Firstlinetherapien: Für den Wechsel von einem Wirkprinzip auf das andere, also von IFN auf GA und umgekehrt kann die Leitlinie zwar keine konkrete Empfehlung aussprechen. Es wird aber auch nicht ausgeschlossen, dass einzelne Patienten unterschiedlich auf ein Basistherapeutikum reagieren, somit bleibt die Option des Wechsels von IFN auf GA und umgekehrt als denkbar erhalten. Das MS Register bestätigt, dass diese Empfehlung auch im klinischen Alltag umgesetzt wird, dort wurde beobachtet, dass ca. 30% der Patienten ihre Therapie wechseln. [50]

Von klinischer Seite her ist festzuhalten, dass DMF unabhängig von den identifizierten Effektmodifikatoren in der Lage ist das Risiko von RRMS-Patienten, einen Schub zu erleiden, bedeutend zu senken.

4.3.1.3.21 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens lagen zwei zulassungsrelevante Studien vor: 109MS301 und 109MS302.

Die Studie 109MS301 (DEFINE) war eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, Placebokontrollierte Phase-III-Studie. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungen von DMF im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit RRMS.

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen 18 und 55 Jahre alt waren, eine bestätigte MS-Diagnose (McDonald-Kriterien 1-4), einen EDSS-Wert zu Studienbeginn zwischen 0,0 und 5,0 (beide inklusive) sowie einen schubförmigen Verlauf der MS aufwiesen. Weiterhin mussten die Patienten in den 12 Monaten vor der Randomisierung mindestens einen Schub erlitten haben, einschließlich nachgewiesener Läsionen auf dem Gehirn-MRT oder sie mussten mindestens eine Gd-anreichernde Läsion auf einem Gehirn-MRT innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung zeigen.

Eingeschlossene Patienten wurden in die folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: DMF, 240 mg, oral, 2 mal täglich; DMF, 240 mg, oral, 3 mal täglich²⁷; Placebo, oral, 3 mal täglich. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 1.237 Patienten, die weltweit in 198 Studienzentren in 28 Ländern behandelt wurden. Die verblindete Behandlungsphase umfasste 96 Wochen.

Die Studie 109MS302 (CONFIRM) war eine randomisierte, multizentrische, Placebokontrollierte, doppelblinde (nur für DMF und Placebo) Phase-III-Studie mit einer parallel durchgeführten Kontrollgruppe (GA, unverblindet). Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungen von DMF im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit RRMS. GA wurde als aktive Referenzbehandlung eingesetzt. Die Studie 109MS302 war nicht auf einen statistischen Vergleich von DMF und GA ausgelegt.

Es galten die gleichen Einschlusskriterien wie für die Studie 109MS301.

Eingeschlossene Patienten wurden in die folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: DMF, 240 mg, oral, 2 mal täglich; DMF, 240 mg, oral, 3 mal täglich; Placebo, oral, 3 mal täglich;

²⁷ Der Studienarm DMF, 240 mg, oral, 3 mal täglich ist für die Nutzenbewertung irrelevant, da diese Dosierung nicht der deutschen Zulassung entspricht.

GA, 20 mg s.c., 1 mal täglich. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 1.430 Patienten, die weltweit in 200 Studienzentren in 28 Ländern weltweit behandelt wurden. Die verblindete Behandlungsphase umfasste 96 Wochen.

Die beiden Studien 109MS301 und 109MS302 waren bzgl. Studiendesigns, beobachteten Endpunkten, eingesetzten statistischen Methoden und Patientencharakteristika vergleichbar.

In den zur Nutzenbewertung herangezogenen zulassungsrelevanten Phase-III-Studien 109MS301 und 109MS302 zeigten sich die folgenden Ergebnisse bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit von DMF BID im Vergleich zu Placebo:

Schubbezogene Endpunkte:

- Anteil Patienten mit Schüben / Zeit bis zum Auftreten eines Schubes
 - In der Studie 109MS301 reduzierte eine Behandlung mit DMF das Risiko für das Auftreten eines Schubes um 49 % gegenüber Placebo (HR: 0,51; 95%-KI: 0,40-0,66; $p < 0,0001$). Bei Patienten der DMF-Gruppe dauerte es 87 Wochen bis zum Auftreten eines ersten Schubes, während bei Patienten der Placebo-Gruppe bereits nach 38 Wochen ein erster Schub auftrat (25%-Perzentil).
 - In der Studie 109MS302 reduzierte eine Behandlung mit DMF das Risiko für das Auftreten eines Schubes um 34 % gegenüber Placebo (HR: 0,66; 95%-KI: 0,51-0,86; $p = 0,0020$). Bei Patienten der DMF-Gruppe dauerte es 72 Wochen bis zum Auftreten eines ersten Schubes, während bei Patienten der Placebo-Gruppe bereits nach 30 Wochen ein erster Schub auftrat (25%-Perzentil).
 - Aufgrund des hochsignifikanten und gleichgerichteten Effekts der Einzelstudien wurde trotz des p-Werts der Q-Statistik in Höhe von 0,177 ein Gesamteffekt berechnet.
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Anteil Patienten mit Schüben“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo (HR=0,57; 95%-KI: 0,43-0,72, $p < 0,001$).
 - Die Behandlung mit DMF reduzierte somit das Risiko für einen Schub um 43 % gegenüber Placebo.
 - Die Zeit bis zum Auftreten eines ersten Schubes verlängerte sich unter der Behandlung mit DMF um 49 (Studie 109MS301) bzw. 42 (Studie 109MS302) Wochen.
- Jährliche Schubrate

- In der Studie 109MS301 senkte eine Behandlung mit DMF die adjustierte jährliche Schubrate um 53 % im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio=0,473; 95%-KI: 0,365-0,613; $p < 0,0001$).
- In der Studie 109MS302 senkte eine Behandlung mit DMF die adjustierte jährliche Schubrate um 44 % im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio=0,560; 95%-KI: 0,423-0,740; $p < 0,0001$).
- In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts "Jährliche Schubrate" bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo (Rate Ratio=0,51; 95%-KI: 0,41-0,60; $p < 0,001$).
- Die Behandlung mit DMF reduzierte somit die jährliche Schubrate um 49 % gegenüber Placebo.
- Steroidbehandelte Schübe
 - In der Studie 109MS301 senkte eine Behandlung mit DMF die adjustierte jährliche Rate steroidbehandelter Schübe um 52 % im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio=0,479; 95%-KI: 0,363-0,634; $p < 0,0001$).
 - In der Studie 109MS302 senkte eine Behandlung mit DMF die adjustierte jährliche Rate steroidbehandelter Schübe um 44 % im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio=0,564; 95%-KI: 0,418-0,759; $p = 0,0002$).
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Steroidbehandelte Schübe“ bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo (Rate Ratio=0,51; 95%-KI: 0,41-0,62; $p < 0,001$).
 - Die Behandlung mit DMF reduzierte somit die jährliche Schubrate der steroidbehandelten Schübe um 49 % verglichen mit Placebo.

Behinderungsprogression:

- Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) / Zeit bis zum Auftreten einer Behinderungsprogression
 - In der Studie 109MS301 reduzierte eine Behandlung mit DMF das Risiko einer Behinderungsprogression um 38 % verglichen mit Placebo (HR=0,62; 95%-KI: 0,44-0,87; $p = 0,0050$). Bei der Behandlung mit DMF dauerte es 48 Wochen und in der Placebo-Gruppe 36 Wochen bis zur Progression der Behinderung (10%-Perzentil).

- In der Studie 109MS302 reduzierte eine Behandlung mit DMF das Risiko einer Behinderungsprogression um 21 % verglichen mit Placebo (HR=0,79; 95%-KI: 0,52-1,19; p=0,2536). Bei der Behandlung mit DMF dauerte es 60 Wochen und in der Placebo-Gruppe 57 Wochen bis zur Progression der Behinderung (10%-Perzentil).
- In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo (HR=0,67; 95%-KI: 0,49-0,85; p<0,001).
- Die Behandlung mit DMF reduzierte somit das Risiko einer Behinderungsprogression (12 Wochen-Bestätigung) um 33 % verglichen mit Placebo.
- Die Zeit bis zur Behinderungsprogression verlängerte sich unter der Behandlung mit DMF um 12 (Studie 109MS301) bzw. 3 (Studie 109MS302) Wochen.
- Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung) (Sensitivitätsanalyse)
 - In der Studie 109MS301 reduzierte eine Behandlung mit DMF das Risiko einer Behinderungsprogression um 23 % verglichen mit Placebo (HR=0,77; 95%-KI: 0,52-1,14; p=0,1893). Bei der Behandlung mit DMF dauerte es 60 Wochen und in der Placebo-Gruppe 48 Wochen bis zur Progression der Behinderung (10%-Perzentil).
 - In der Studie 109MS302 reduzierte eine Behandlung mit DMF das Risiko einer Behinderungsprogression um 38 % verglichen mit Placebo (HR=0,62; 95%-KI: 0,37-1,03; p=0,0630). Bei der Behandlung mit Placebo dauerte es 60 Wochen bis zur Progression der Behinderung (10%-Perzentil). Ein entsprechender Wert für DMF wurde während der Studienlaufzeit von 96 Wochen nicht erreicht.
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo (HR=0,70; 95%-KI: 0,47-0,93; p<0,001).
 - Die Behandlung mit DMF reduzierte somit das Risiko einer Behinderungsprogression (24 Wochen-Bestätigung) um 30 % verglichen mit Placebo.
 - In der Gesamtsicht führte die Behandlung mit DMF zu einer Reduktion des Risikos einer Behinderungsprogression (12 und 24 Wochen-Bestätigung) um etwa 30 % im Vergleich zu Placebo.

- Behinderungsprogression mittels MSFC
 - In der Studie 109MS301 verbesserte sich der MSFC-Score unter DMF, während er sich unter Placebo verschlechterte (0,087 vs. -0,071; $p=0,0006$). Für den 9 HPT Z-Score (0,042 vs. -0,034; $p=0,0031$) sowie den PASAT 3 Z-Score (0,220 vs. 0,150; $p=0,0041$) zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von DMF im Vergleich zu Placebo, für den 25-Foot Walk Z-Score eine Tendenz zugunsten von DMF (-0,047 vs. -0,328; $p=0,1180$).
 - In der Studie 109MS302 verbesserte sich der MSFC-Score unter DMF, während er sich unter Placebo verschlechterte (0,017 vs. -0,034; $p=0,0576$). Auch bzgl. der Subskalen zeigte sich eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu Placebo: 25-Foot Walk Z-Score (-0,133 vs. -0,239; $p=0,1983$); 9 HPT Z-Score (0,053 vs. 0,043; $p=0,5357$); PASAT 3 Z-Score (0,130 vs. 0,094; $p=0,1096$).
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „MSFC - 25-Foot Walk Z-Score“ bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo (Hedges' $g=0,13$; 95%-KI: 0,03-0,23; $p=0,011$).
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „MSFC - 9 HPT Z-Score“ bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Hedges' $g=0,07$, 95%-KI: -0,03-0,17; $p=0,194$).
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „MSFC - PASAT 3 Z-Score“ bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Hedges' $g=0,09$, 95%-KI: -0,02-0,19; $p=0,100$).
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „MSFC-Score“ bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo (Hedges' $g=0,17$; 95%-KI: 0,04-0,29; $p=0,010$).
 - Die Behandlung mit DMF zeigte somit statistisch signifikante Vorteile bzgl. des Endpunkts „MSFC - 25-Foot Walk Z-Score“ sowie „MSFC-Score“ gegenüber Placebo.
- MS-bezogene Hospitalisierungen
 - In der Studie 109MS301 senkte eine Behandlung mit DMF die adjustierte jährliche Rate MS-bezogener Hospitalisierungen um 35 % im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio=0,653; 95%-KI: 0,411-1,037; $p=0,0708$).
 - In der Studie 109MS302 senkte eine Behandlung mit DMF die adjustierte jährliche Rate MS-bezogener Hospitalisierungen um 32 % im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio=0,676; 95%-KI: 0,419-1,091; $p=0,1092$).

- In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „MS-bezogene Hospitalisierungen“ bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo (Rate Ratio=0,66; 95%-KI: 0,43-0,89; $p < 0,001$).
- Die Behandlung mit DMF reduzierte somit die MS-bezogene Hospitalisierungen um 34 % verglichen mit Placebo.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- Lebensqualität mittels SF-36

- In der Studie 109MS301 verbesserte sich die Lebensqualität anhand der Summenscores „körperliche Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“ in der DMF-Gruppe und verschlechterte sich diese in der Placebo-Gruppe. Die mittlere Änderung des Summenscores „körperliche Gesundheit“ 96 Wochen nach Studienbeginn betrug in der DMF-Gruppe 0,45 (SD: 7,140) und in der Placebo-Gruppe -1,36 (SD: 7,247). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war signifikant ($p = 0,0003$). Die mittlere Änderung des Summenscores „psychische Gesundheit“ betrug in der DMF-Gruppe 0,20 (SD: 10,100) und in der Placebo-Gruppe -1,06 (SD: 8,914). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,0651$).
- In der Studie 109MS302 verbesserte sich die Lebensqualität anhand der Summenscores „körperliche Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“ in der DMF-Gruppe und verschlechterte sich in der Placebo-Gruppe. Die mittlere Änderung des Summenscores „körperliche Gesundheit“ 96 Wochen nach Studienbeginn betrug in der DMF-Gruppe 0,49 (SD: 7,854) und in der Placebo-Gruppe -0,71 (SD: 7,429). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p = 0,0217$). Die mittlere Änderung des Summenscores „psychische Gesundheit“ betrug in der DMF-Gruppe 0,45 (SD: 9,795) und in der Placebo-Gruppe -0,07 (SD: 10,170). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,1671$).
- In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Lebensqualität mittels SF-36 - Summenscore ‚körperliche Gesundheit‘“ bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo (Hedges' $g = 0,21$; 95%-KI: 0,10-0,31; $p < 0,001$).
- In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Lebensqualität mittels SF-36 - Summenscore ‚psychische Gesundheit‘“ bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Hedges' $g = 0,09$; 95%-KI: -0,01-0,20; $p = 0,069$).

- Die Behandlung mit DMF führte zu einer signifikant verbesserten Lebensqualität gemessen anhand „SF-36 - Summenscore ‚körperliche Gesundheit‘“ verglichen mit Placebo.
- Lebensqualität mittels EQ-5D
 - In der Studie 109MS301 betrug die mittlere Änderung des EQ-5D-Index in der Placebo-Gruppe -0,01 Punkte (SD: 0,201) im Vergleich zu 0,00 Punkten (SD: 0,200) in der DMF-Gruppe ($p=0,0910$). Bei der VAS betrug die mittlere Änderung in der Placebo-Gruppe -4,23 Punkte im Vergleich zu -0,28 Punkten in der DMF-Gruppe ($p=0,0008$).
 - In der Studie 109MS302 betrug die mittlere Änderung des EQ-5D-Index in der Placebo-Gruppe 0,00 Punkte (SD: 0,198) im Vergleich zu 0,01 Punkten (SD: 0,213) in der DMF-Gruppe ($p=0,1454$). Bei der VAS betrug die mittlere Änderung in der Placebo-Gruppe -2,39 Punkte (SD: 17,855) im Vergleich zu -1,64 Punkten (SD: 17,941) in der DMF-Gruppe ($p=0,1783$).
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Lebensqualität mittels EQ-5D - EQ-5D-Index“ bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Hedges' $g=0,05$; 95%-KI: -0,05-0,15; $p=0,342$).
 - In der Meta-Analyse waren die Effekte bzgl. des Endpunkts „Lebensqualität mittels EQ-5D - VAS“ gleichgerichtet, aber heterogen zwischen den Studien. Dabei war der DMF-Vorteil in der Studie 109MS301 statistisch signifikant und in der Studie 109MS302 statistisch nicht signifikant. Ein gemeinsamer Schätzer wurde daher nicht berechnet.
 - Die Behandlung mit DMF zeigte sich bzgl. der Lebensqualität gemessen mittels EQ-5D vergleichbar mit Placebo.
- Lebensqualität mittels VAS bzgl. der Gesamteinschätzung des Wohlbefindens
 - In der Studie 109MS301 verschlechterte sich die Lebensqualität gemessen mittels VAS bzgl. der Gesamteinschätzung des Wohlbefindens in der Placebo-Gruppe um -4,0 Punkte (SD: 22,34), während sie in der DMF-Gruppe nur marginal um -0,8 Punkte (SD: 19,82) zurückging ($p=0,0031$).
 - In der Studie 109MS302 verschlechterte sich die Lebensqualität gemessen mittels VAS bzgl. der Gesamteinschätzung des Wohlbefindens in der Placebo-Gruppe um -3,9 Punkte (SD: 21,24), während sie sich in der DMF-Gruppe um 0,3 Punkte (SD: 22,01) verbesserte ($p=0,0003$).
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Lebensqualität mittels VAS“ bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied

zugunsten von DMF BID gegenüber Placebo (Hedges' $g=0,17$; 95%-KI: 0,07-0,27; $p<0,001$).

- Die Behandlung mit DMF führte zu einer Verbesserung der Lebensqualität gemessen mittels VAS bzgl. der Gesamteinschätzung des Wohlbefindens verglichen mit Placebo.

Mortalität:

- Gesamtrate Todesfälle

- In der Studie 109MS301 trat in der DMF-Gruppe ein Todesfall auf (Verkehrsunfall mit tödlichen Verletzungen); in der Placebo-Gruppe traten keine Todesfälle auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war aufgrund der geringen Ereigniszahl statistisch nicht signifikant ($p=1,000$).
- In der Studie 109MS302 trat in der Placebo-Gruppe ein Todesfall auf (ischämischer Schlaganfall); in der DMF-Gruppe traten keine Todesfälle auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war aufgrund der geringen Ereigniszahl statistisch nicht signifikant ($p=1,000$).
- In den Studien 109MS301 und 109MS302 traten insgesamt drei Todesfälle auf. Die Todesfälle standen nach Einschätzung der Prüfer in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation (Verkehrsunfall mit tödlichen Verletzungen (DMF); Suizid (GA); ischämischer Schlaganfall (Placebo)).
- In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts "Gesamtrate Todesfälle" bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Relatives Risiko=1,00; 95%-KI: 0,10-9,62; $p=0,998$).
- Die Gesamtrate Todesfälle war unter der Behandlung mit DMF vergleichbar mit Placebo.

Nebenwirkungen:

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

- In der Studie 109MS301 war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der DMF- und Placebo-Gruppe vergleichbar (96 % vs. 95 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,3121$).
- In der Studie 109MS302 war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der DMF- und Placebo-Gruppe vergleichbar (94 % vs. 92 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,2454$).

- In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Relatives Risiko=1,02; 95%-KI: 1,00-1,04; p=0,113).
- Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter der Behandlung mit DMF war vergleichbar mit Placebo. Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz $\geq 10\%$) bei mit DMF behandelten Patienten waren Flush und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mit DMF behandelten Patienten zu einem Abbruch (Inzidenz $>1\%$) führten, waren Flush (3 %) und gastrointestinale Ereignisse (4 %). Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen war während des ersten Monats der Behandlung am höchsten und nahm bei fortgesetzter Behandlung in den Folgemonaten entscheidend ab.
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - In der Studie 109MS301 lag die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der DMF-Gruppe bei 18 % und in der Placebo-Gruppe bei 21 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,2908).
 - In der Studie 109MS302 lag die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der DMF-Gruppe bei 17 % und in der Placebo-Gruppe bei 22 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,1102).
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Relatives Risiko=0,82; 95%-KI: 0,67-1,01; p=0,058).
 - Die Raten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung mit DMF waren vergleichbar mit Placebo.
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - In der Studie 109MS301 lag der Anteil der Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der DMF-Gruppe bei 16 % und in der Placebo-Gruppe bei 13 %. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p=0,3740).
 - In der Studie 109MS302 lag der Anteil der Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der DMF-Gruppe bei 12 % und in der Placebo-Gruppe bei 10 %. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p=0,4826).

- In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik=0,987) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Relatives Risiko=1,17; 95%-KI: 0,91-1,52; p=0,222).
- Die Raten der Therapieabbrüche unter DMF waren mit 16 % (Studie 109MS301) bzw. 12 % (Studie 109MS302) insgesamt gering.
- Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mit DMF behandelten Patienten zu einem Abbruch führten, waren Flush und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch). Insgesamt brachen 3 % der Patienten unter DMF die Behandlung aufgrund von Flush ab; 4 % der Patienten unter DMF brachen die Behandlung aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen ab. Flush und gastrointestinale Ereignisse waren meist leicht bis mäßiggradig ausgeprägt. Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen war während des ersten Monats der Behandlung am höchsten und nahm bei fortgesetzter Behandlung in den Folgemonaten entscheidend ab.
- Infektionen
 - In der Studie 109MS301 war der Anteil der Patienten mit Infektionen in beiden Gruppen vergleichbar (DMF-Gruppe: 64 %, Placebo-Gruppe: 65 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,8840).
 - In der Studie 109MS302 war der Anteil der Patienten mit Infektionen in beiden Gruppen vergleichbar (DMF-Gruppe: 56 %, Placebo-Gruppe: 50 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,1574).
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Infektionen“ bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Relatives Risiko=1,04; 95%-KI: 0,93-1,15; p=0,509).
 - Die Anzahl der Infektionen war unter der Behandlung mit DMF vergleichbar mit Placebo.
- Reaktionen an der Injektionsstelle
 - Aufgrund der oralen Applikation traten in der Studie 109MS301 erwartungsgemäß weder unter DMF noch unter Placebo (ebenso oral verabreicht) Reaktionen an der Injektionsstelle auf.
 - Aufgrund der oralen Applikation traten in der Studie 109MS302 erwartungsgemäß weder unter DMF noch unter Placebo (ebenso oral verabreicht) Reaktionen an der Injektionsstelle auf.

- Es wurde keine Meta-Analyse bzgl. des Endpunkts Reaktionen an der Injektionsstelle durchgeführt, da aufgrund der oralen Verabreichung keine Ereignisse unter DMF und Placebo auftraten.
- Grippeähnliche Symptome
 - In der Studie 109MS301 war der Anteil der Patienten mit grippeähnlichen Symptomen in beiden Gruppen vergleichbar gering (DMF-Gruppe: 2 %, Placebo-Gruppe: 3 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,4976$).
 - In der Studie 109MS302 war der Anteil der Patienten mit grippeähnlichen Symptomen in beiden Gruppen vergleichbar gering (DMF-Gruppe: 1 %, Placebo-Gruppe: 0 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,2469$).
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Grippeähnliche Symptome“ bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DMF BID und Placebo (Relatives Risiko=1,10; 95%-KI: 0,23-5,37; $p=0,904$).
 - Grippeähnliche Symptome traten unter der Behandlung mit DMF als auch unter Placebo vergleichbar selten auf.
- Flush
 - In der Studie 109MS301 lag der Anteil der Patienten mit Flush in der DMF-Gruppe bei 38 % und in der Placebo-Gruppe bei 5 %. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p<0,001$).
 - In der Studie 109MS302 lag der Anteil der Patienten mit Flush in der DMF-Gruppe bei 31 % und in der Placebo-Gruppe bei 4 %. Der Unterschied war für DMF BID statistisch signifikant ($p<0,001$).
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Flush“ bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DMF BID ($p<0,001$) gegenüber Placebo. Es ergab sich ein relatives Risiko in Höhe von 8,00 (95%-KI: 5,65-11,32).
 - Die Inzidenz von Flush war im ersten Monat der Studie am höchsten (27 % (DMF BID) vs. 4 % (Placebo)) und ging bei fortgesetzter Behandlung bereits im zweiten (5 % vs. <1 %) und dritten (≤ 3 % vs. <1 %) Monat wesentlich zurück. Ebenso ging die Inzidenz des Flush (z. B. Wärme, Rötung, Juckreiz, Brennen) bei fortgesetzter Behandlung zurück. Bei dem Großteil der Patienten war der Flush leicht oder mäßiggradig ausgeprägt.

- Gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch)
 - In der Studie 109MS301 lag der Anteil der Patienten mit gastrointestinalen Ereignissen in der DMF-Gruppe bei 52 % und in der Placebo-Gruppe bei 42 %. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,0052$).
 - In der Studie 109MS302 lag der Anteil der Patienten mit gastrointestinalen Ereignissen in der DMF-Gruppe bei 42 % und in der Placebo-Gruppe bei 32 %. Der Unterschied vs. Placebo war statistisch signifikant ($p=0,0034$).
 - In der Meta-Analyse zeigte sich bzgl. des Endpunkts „Gastrointestinale Ereignisse“ bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DMF BID gegenüber Placebo ($p<0,001$). Es ergab sich ein relatives Risiko in Höhe von 1,27 (95%-KI: 1,13-1,43).
 - Die Inzidenz der gastrointestinalen Ereignisse war am höchsten im ersten Monat der Behandlung (22 % (DMF BID) vs. 13 % (Placebo)) und ging bei fortgesetzter Behandlung in den Folgemonaten wesentlich zurück (≤ 4 % vs. ≤ 3 %). Diese unerwünschten Ereignisse waren in den meisten Fällen leicht bis mäßiggradig ausgeprägt.

Subgruppenanalysen

Es zeigten sich die folgenden Ergebnisse bzgl. potentieller Effektmodifikatoren in den a priori geplanten Subgruppenanalysen:

- Für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ können die Subgruppenmerkmale „EDSS zu Studienbeginn“ (p -Wert der Q-Statistik= $0,005$) und „Alter zu Studienbeginn“ (p -Wert der Q-Statistik= $0,024$) als Effektmodifikatoren hinsichtlich der Effektstärke angesehen werden. Das Subgruppenmerkmal „Medikamentöse Vorbehandlung“ (p -Wert der Q-Statistik= $0,167$) kann als Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation eingestuft werden.
- Für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ kann das Subgruppenmerkmal „EDSS zu Studienbeginn“ (p -Wert der Q-Statistik $\leq 0,001$) als Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke angesehen werden. Die Subgruppenmerkmale „Medikamentöse Vorbehandlung“ (p -Wert der Q-Statistik= $0,195$) und „Alter zu Studienbeginn“ (p -Wert der Q-Statistik= $0,058$) können als Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation eingestuft werden.
- Für den Endpunkt Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) können die Subgruppenmerkmale „Medikamentöse Vorbehandlung“ (p -Wert der Q-Statistik= $0,015$), „Geschlecht“ (p -Wert der Q-Statistik= $0,045$) und „Alter zu

Studienbeginn“ (p-Wert der Q-Statistik=0,015) als Effektmodifikatoren hinsichtlich der Effektstärke angesehen werden.

- Zusammenfassend könnten Alter und EDSS zu Studienbeginn (signifikante p-Werte für jeweils zwei von drei untersuchten Wirksamkeitsendpunkten) sowie Geschlecht und medikamentöse Vorbehandlung der MS (signifikante p-Werte für jeweils einen von drei untersuchten Wirksamkeitsendpunkte) als potentielle Effektmodifikatoren einer Behandlung mit DMF verglichen mit Placebo angesehen werden.
- Die weiteren untersuchten Subgruppenmerkmale (Region, Gewicht, Anzahl der Schübe vor Studienbeginn, McDonald Kriterien sowie MRT-bezogene Kriterien) sind keine Effektmodifikatoren.

Bei der Interpretation der Subgruppenanalysen sind statistische, klinische und versorgungsrelevante Aspekte zu berücksichtigen. Bei einigen Subgruppen ergaben sich unterschiedliche Effekte nicht nur in den DMF-, sondern auch in den Placebo-Gruppen, insbesondere beim Merkmal „Alter“. Es kann generell festgestellt werden, dass die Schubrate bei älteren Patienten tendentiell höher ist. Daher kann das Alter im klinischen Kontext nicht als Effektmodifikator interpretiert werden.

Ferner können diese Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht identifiziert werden, da hier nur auf publizierte Daten zurückgegriffen werden kann. In der systematischen Evidenzrecherche konnten keine geeigneten Publikationen identifiziert werden, so dass ein indirekter Vergleich für die einzelnen Gruppen nicht durchgeführt werden kann. (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

Besonders bei der Interpretation des EDSS zu Studienbeginn als Effektmodifikator muss der klinische Zusammenhang berücksichtigt werden. Der EDSS – Wert wird im klinischen Alltag als Kriterium für die Diagnosestellung sowie Verlaufskontrolle der MS verwendet [14]. Auch die Evidenzrecherche des G-BA hat keine Hinweise ergeben, dass der EDSS – Wert bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden soll [54].

Dies gilt ebenso für das Subgruppenmerkmal „Vorbehandlung“: dieses ist nach statistischen Kriterien ein potentieller Effektmodifikator. Die Vorbehandlung von Patienten ist im klinischen Alltag kein Kriterium für die Therapieentscheidung. Von klinischer Seite her ist festzuhalten, dass DMF unabhängig von den identifizierten Effektmodifikatoren in der Lage ist das Risiko von RRMS-Patienten, einen Schub zu erleiden, bedeutend zu senken.

Tabelle 4-I: Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analysen

Endpunkt	Ergebnisse der Meta-Analyse: Schätzer Gesamteffekt [95%-KI] für DMF BID vs. Placebo; p-Wert
Schubbezogene Endpunkte	
Anteil Patienten mit Schüben	HR: 0,57 [0,43-0,72]; p<0,001
Jährliche Schubrate	Rate Ratio: 0,51 [0,41-0,60]; p<0,001
Steroidbehandelte Schübe	Rate Ratio: 0,51 [0,41-0,62]; p<0,001
Behinderungsprogression	
Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)	HR: 0,67 [0,49-0,85]; p<0,001
Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)	HR: 0,70 [0,47-0,93]; p<0,001
Behinderungsprogression mittels MSFC - 25-Foot Walk Z-Score	Hedges' g: 0,13 [0,03-0,23]; p=0,011
Behinderungsprogression mittels MSFC - 9 HPT Z-Score	Hedges' g: 0,07 [-0,03-0,17]; p=0,194
Behinderungsprogression mittels MSFC - PASAT 3 Z-Score	Hedges' g: 0,09 [-0,02-0,19]; p=0,100
Behinderungsprogression mittels MSFC - MSFC Composite Score	Hedges' g: 0,17 [0,04-0,29]; p=0,010
MS-bezogene Hospitalisierungen	Rate Ratio: 0,66 [0,43-0,89]; p<0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Lebensqualität mittels SF-36 - Summenscore „körperliche Gesundheit“	Hedges' g: 0,21 [0,10-0,31]; p<0,001
Lebensqualität mittels SF-36 - Summenscore „psychische Gesundheit“	Hedges' g: 0,03 [-0,01-0,20]; p<0,069
Lebensqualität mittels EQ-5D - EQ-5D-Index	Hedges' g: 0,05 [-0,05-0,15]; p=0,342
Lebensqualität mittels EQ-5D - VAS	Ergebnisse der Einzelstudien: <ul style="list-style-type: none"> • 109MS301: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hedges' g: 0,24 [-0,10-0,37]; p=0,0008 • 109MS302: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hedges' g: 0,04 [-0,11-0,19]; p=0,1783
Lebensqualität mittels VAS	Hedges' g: 0,17 [0,07-0,27]; p<0,001
Mortalität:	
Gesamtrate Todesfälle	Relatives Risiko: 1,00 [0,10-9,62]; p=0,998
Nebenwirkungen	
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Relatives Risiko: 1,02 [1,00-1,04]; p=0,113
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Relatives Risiko: 0,82 [0,67-1,01]; p=0,058

Endpunkt	Ergebnisse der Meta-Analyse: Schätzer Gesamteffekt [95%-KI] für DMF BID vs. Placebo; p-Wert
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Relatives Risiko: 1,17 [0,91-1,52]; p=0,222
Infektionen	Relatives Risiko: 1,04 [0,93-1,15]; p=0,509
Reaktionen an der Injektionsstelle	Durch orale Applikation keine Ereignisse unter DMF und Placebo
Grippeähnliche Symptome	Relatives Risiko: 1,10 [0,23-5,37]; p=0,904
Flush	Relatives Risiko: 8,00 [5,65-11,32]; p<0,001
Gastrointestinale Ereignisse	Relatives Risiko: 1,27 [1,13-1,43]; p<0,001
HR: Hazard Ratio	

Zusammenfassend zeigte DMF statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Vorteile bei schubbezogenen Endpunkten und der Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS: DMF reduzierte den Anteil an Patienten mit Schüben um 43 %, die jährliche Rate der Schübe sowie der steroidbehandelten Schübe um 49 % und den Anteil der Patienten mit einer Behinderungsprogression um ca. 30 % (12- und 24-Wochen Bestätigung) im Vergleich zu Placebo.

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie von Infektionen und grippeähnlichen Symptomen war unter DMF vergleichbar mit Placebo. Unter DMF traten erwartungsgemäß keine Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Unerwünschte Ereignisse, die unter DMF häufiger auftraten und zum Therapieabbruch führten, waren Flush und gastrointestinale Ereignisse, wobei die Rate der Therapieabbrüche mit 16 % bzw. 12 % insgesamt gering war. Flush und gastrointestinale Ereignisse waren meist leicht bis mäßiggradig ausgeprägt. Insgesamt brachen 3 % der Patienten unter DMF die Behandlung aufgrund von Flush und 4 % der Patienten aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen ab. Die Inzidenz dieser Ereignisse war im ersten Monat der Behandlung am höchsten und nahm bei fortgesetzter Behandlung in den Folgemonaten entscheidend ab.

Somit zeigte sich DMF in den Zulassungsstudien als eine sehr wirksame Therapie mit einem günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für die gesamte Population der RRMS-Patienten. DMF kann bereits in der frühen Krankheitsphase bei den RRMS-Patienten eingesetzt werden.

Eine sehr wirksame Therapie, die aufgrund des günstigen Sicherheitsprofils schon früh in der Behandlung eingesetzt werden kann, stellt einen relevanten Vorteil für die betroffenen Patienten dar, da die Wirkung immunmodulatorischer MS-Therapien auf die Behinderungsprogression mit fortschreitender Erkrankung deutlich abnimmt [2]. Im frühen Erkrankungsverlauf sind die Schubraten generell meist höher als in späteren Phasen [55]. Bei jedem Schub besteht das Risiko einer inkompletten Rückbildung der Symptomatik und damit einer Zunahme der Behinderung. Bei etwa der Hälfte der Patienten bilden sich nach einem

Schub die Symptome nur unvollständig wieder zurück, bei jedem dritten Patienten kommt es nach einem Schub zu einer Behinderungsprogression um mindestens 1 Punkt auf der EDSS-Skala. Daher gilt, je früher Häufigkeit und Schwere von Schüben effektiv reduziert werden, desto positiver wird der Krankheitsverlauf beeinflusst.

Ferner nimmt mit der Dauer der Erkrankung die Remyelinisierungskapazität ab. Bereits in den frühesten Stadien der MS treten Schädigungen des ZNS auf. Auch darum ist es wichtig, den Axonverlust von Anfang an so weit wie möglich zu verlangsamen, bevor es zu fortschreitenden neurologischen Defiziten kommt [56].

Die orale Applikationsform stellt einen weiteren wichtigen patientenrelevanten Vorteil dar.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind,*

aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

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

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

Tabelle 4-76: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
C-1900	nein	ja	abgeschlossen	48 Wochen	Wochen 0- 24: <ul style="list-style-type: none"> • DMF 120 mg täglich • DMF 120 mg 3 mal täglich • DMF 240 mg 3 mal täglich • Placebo Wochen 25-48: <ul style="list-style-type: none"> • Placebo-Patienten wechseln auf DMF 240 mg 3 mal täglich, übrige Arme bleiben gleich
109MS301	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • DMF 240 mg 2 mal täglich • DMF 240 mg 3 mal täglich • Placebo
109MS302	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • DMF 240 mg 2 mal täglich • DMF 240 mg 3 mal täglich • GA 20 mg s.c. täglich • Placebo
109MS303	nein	ja	laufend	5 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • DMF 240 mg 2 mal täglich • DMF 240 mg 3 mal täglich
109MS305	nein	ja	laufend	7-10 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • DMF 240 mg 2 mal täglich • Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-76 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienliste hat den Stand vom 02.12.2013. Zu diesem Datum wurde die Recherche nach RCT für das zu bewertende Arzneimittel und den indirekten Vergleich in Studienregistern durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche für den indirekten Vergleich wurde letztmalig in der Zeit vom 6.-12.12.2013 aktualisiert. Die Angaben entsprechen denen der Tabelle 4-1.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-76 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C-1900	<ul style="list-style-type: none"> • Einschlussgrund E2 nicht erfüllt; Dosierung nicht gemäß deutscher Zulassung • Einschlussgrund E6 nicht erfüllt; zu kurze Studiendauer
109MS303	<ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt; falsche Vergleichstherapie
109MS305	<ul style="list-style-type: none"> • Einschlussgrund E6 nicht erfüllt; zu kurze Studiendauer

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für indirekte Vergleiche

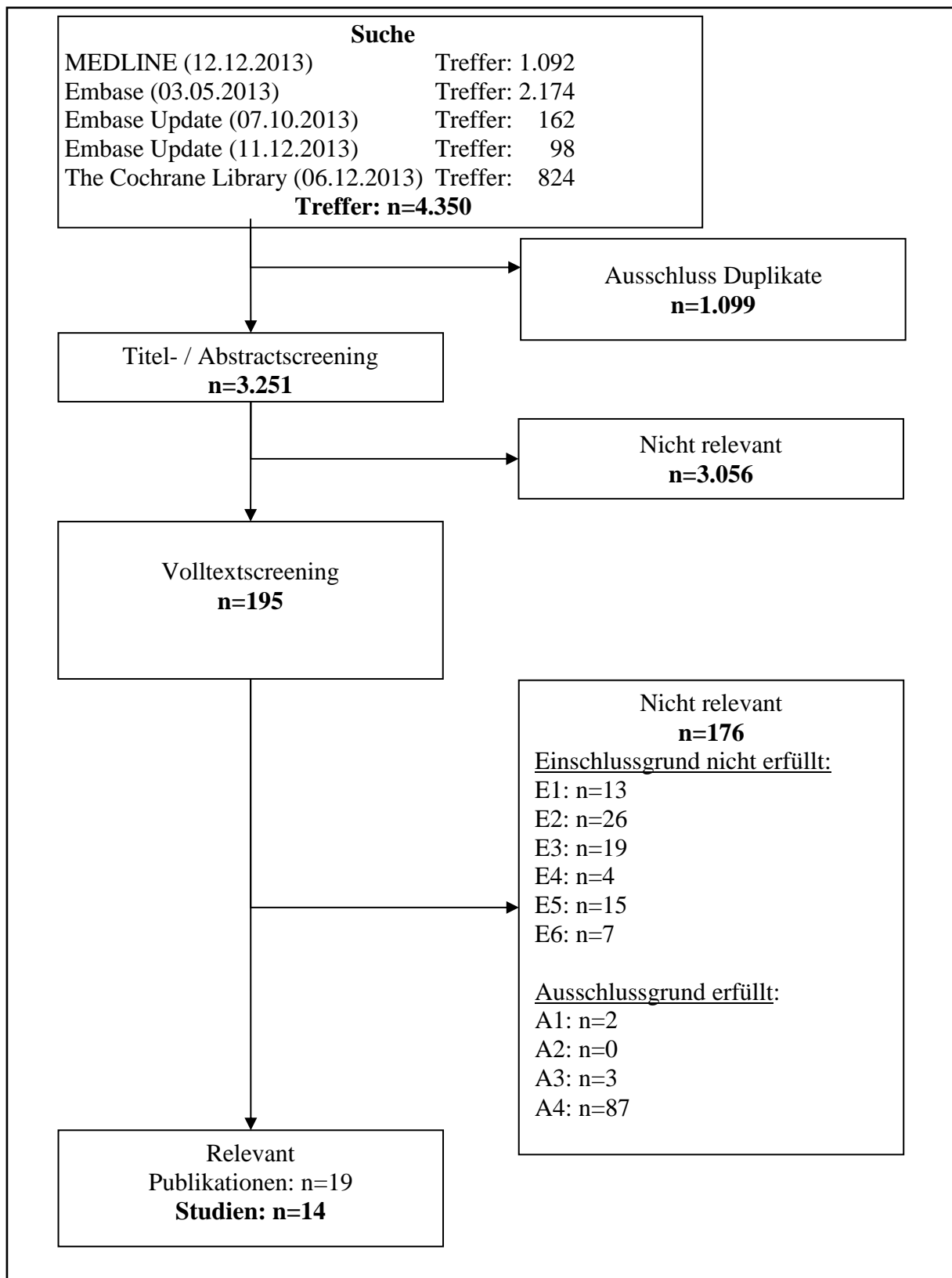
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche 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.

Die Recherche nach Studien für den indirekten Vergleich ist in Abbildung 58 dargestellt.



-Abbildung 58: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) 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 4-78: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister 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)
109MS301	<ul style="list-style-type: none"> • Studienregistereintrag Clinicaltrials.gov [46] • Studienregistereintrag ICTRP Search Portal [48] 	ja	ja	abgeschlossen
109MS302	<ul style="list-style-type: none"> • Studienregistereintrag Clinicaltrials.gov [47] • Studienregistereintrag ICTRP Search Portal [49] 	ja	ja	abgeschlossen
BECOME	<ul style="list-style-type: none"> • Studienregistereintrag Clinicaltrials.gov [57] • Studienregistereintrag ICTRP Search Portal [58] 	nein	ja	abgeschlossen
BEYOND	<ul style="list-style-type: none"> • Studienregistereintrag Clinicaltrials.gov [59] • Studienregistereintrag ICTRP Search Portal [60] 	nein	ja	abgeschlossen
Copolymer 1 MS	<ul style="list-style-type: none"> • Studienregistereintrag Clinicaltrials.gov [61] • Studienregistereintrag ICTRP Search Portal [62] 	nein	ja	abgeschlossen
EVIDENCE	<ul style="list-style-type: none"> • Studienregistereintrag Clinicaltrials.gov [63] • Studienregistereintrag ICTRP Search Portal [64] 	nein	ja	abgeschlossen
REGARD	<ul style="list-style-type: none"> • Studienregistereintrag Clinicaltrials.gov [65] • Studienregistereintrag ICTRP Search Portal [66] 	nein	ja	abgeschlossen

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-78 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienliste hat den Stand von Dezember 2013, da die Literaturrecherchen in den Datenbanken zwischen dem 6. und 12. Dezember durchgeführt wurden.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten – Studien für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-79: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-bericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publika-tion (ja/nein [Zitat])
Studien zu DMF BID						
109MS301	ja	ja	nein	ja [31]	ja [46; 48]	ja [44]
109MS302	ja	ja	nein	ja [32]	ja [47; 49]	ja [45]
Studien zu IFN und GA						
BECOME	nein	nein	ja	nein	ja [57; 58]	ja [67; 68]
BEYOND	nein	nein	ja	nein	ja [59; 60]	ja [69]
Bornstein	nein	nein	ja	nein	nein	ja [70]
Calabrese	nein	nein	ja	nein	nein	ja [71]
Copolymer 1 MS	nein	nein	ja	nein	ja [61; 62]	ja [72; 73]
Etemadifar	nein	nein	ja	nein	nein	ja [74]
EVIDENCE	nein	nein	ja	nein	ja [63; 64]	ja [75; 76]
IFNB MS	nein	nein	ja	nein	nein	ja [77-79]
INCOMIN	nein	nein	ja	nein	nein	ja [80]
MSCRG	nein	nein	ja	nein	nein	ja [81]
PRISMS	nein	nein	ja	nein	nein	ja [82; 83]
REGARD	nein	nein	ja	nein	ja [65; 66]	ja [84]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Die Beschreibung des Studiendesigns und der Studienpopulationen der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien erfolgt in den nachfolgenden Tabellen. Die Angaben zu den Studien 109MS301 und 109MS302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgten bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Tabelle 4-80: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BECOME	RCT, offen, einfachblind für Bewertung, parallel	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene (18-55 J.) mit RRMS oder CIS für MS • Behandlungsnaiv 	<ul style="list-style-type: none"> • IFN β-1b, 250 μg, s.c. (n=36) • GA, 20 mg, s.c. (n=39) 	Behandlung: 1 Jahr	<ul style="list-style-type: none"> • USA • 01/2003-01/2006 	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl kombinierte aktive Läsionen • Neue Läsionen und Schübe
BEYOND	RCT, doppelblind für IFN-Dosierung, einfachblind für Bewertung, parallel	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene (18-55 J.) mit RRMS • Behandlungsnaiv • Mind. 1 Schub im letzten Jahr • EDSS 0 – 5,0 	<ul style="list-style-type: none"> • IFN β-1b, 500 μg, s.c. (n=899) • IFN β-1b, 250 μg, s.c. (n=897) • GA, 20 mg, s.c. (n=448) 	Behandlung: 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Weltweit in 26 Ländern • 11/2003 – 06/2005 	<ul style="list-style-type: none"> • Rückfallrisiko • EDSS-Veränderung; • MRT-Parameter
Bornstein	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene (20-35 J.) mit RRMS • Mindestens 2 Schübe in den letzten 2 Jahren • EDSS \leq 6,0 	<ul style="list-style-type: none"> • GA, 20 mg, s.c. (n=25) • Placebo (n=25) 	Behandlung: 24 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • USA: 1 Zentrum 	<ul style="list-style-type: none"> • Schubhäufigkeit • Behinderungsprogression
Calabrese	Drei parallele Behandlungsarme als RCT Zusätzlich parallel nicht-randomisierte Nichtbehandlungsgruppe, die nicht in die Bewertung eingeht	<ul style="list-style-type: none"> • RRMS nach McDonald/Polman, • 18-55 Jahre • EDSS \leq 5,0 	<ul style="list-style-type: none"> • GA, 20 mg, s.c. (n=55) • IFN β-1a, 44 μg, s.c. (n=55) • IFN β-1a, 30 μg, i.m. (n=55) 	Behandlung: 24 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • 1 Zentrum • 01/2007 - 6/2008 	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten, die nach MRT-Befund \geq 1 neue kortikale Läsion entwickeln • Patientenrelevante sekundäre

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Endpunkte: jährliche Schubrate, Änderung EDSS Score
Copolymer 1 MS	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene (18-45 J.) mit RRMS • Mind. 2 Schübe in den letzten 2 Jahren (1. Schub mind. 1 Jahr vor Randomisierung) • EDSS 0 - 5,0 	<ul style="list-style-type: none"> • GA, 20 mg, s.c. (n=125) • Placebo (n=126) 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung: 24 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> • USA: 11 Zentren • 10/1991 – 1994 	<ul style="list-style-type: none"> • Schubhäufigkeit; • Anteil der Patienten ohne Schübe, Zeit bis 1. Schub • Anteil Patienten mit Behinderungsprogression
Etemadifar	RCT, einfachblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten (15-50 J.) mit RRMS • Mindestens 2 Schübe in den letzten 2 Jahren • EDSS ≤ 5 	<ul style="list-style-type: none"> • IFN β-1b, 250 µg, s.c. (n=30) • IFN β-1a, 30 µg, i.m. (n=30) • IFN β-1a, 44 µg, s.c.(n=30) 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung: 24 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> • Iran • 09/2002 - 09/2004 	<ul style="list-style-type: none"> • Schubhäufigkeit; EDSS-Veränderung;
EVIDENCE	RCT, auswerterverblindet, parallel	<ul style="list-style-type: none"> • IFN-naive Patienten (18-55 J.) mit RRMS • Mind. 2 Schübe in den letzten 2 Jahren • EDSS 0 - 5,5 	<ul style="list-style-type: none"> • IFN β-1a, 44 µg, s.c.(n=339) • IFN β-1a, 30 µg, i.m. (n=338) 	<ul style="list-style-type: none"> • Screening: 1 Monat • Behandlung: 62 Wochen (Median) 	<ul style="list-style-type: none"> • Europa: 15 Zentren, Kanada: 5 Zentren, USA: 36 Zentren 	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten frei von Schüben über 24 Wochen • Schubhäufigkeit und –schwere • Schubrate; Zeit bis zum ersten Schub

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IFNB MS	RCT, doppelblind, parallel, Placebo- kontrolliert Gepoolte Ergebnisse zweier identischer Studien	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene (18-50 J.) mit RRMS • Mind. 2 Schübe in den letzten 2 Jahren • EDSS \leq 5,5 	<ul style="list-style-type: none"> • IFN β-1b, 50 μg, s.c. (n=125) • IFN β-1b, 250 μg, s.c. (n=124) • Placebo (n=123) 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung: 2 Jahre • Danach Weiterbehandlung möglichst bis 5,5 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • USA und Canada: 11 Zentren • 06 / 1988 – 1995 	<ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Schubrate, Anteil schubfreier Patienten • Zeitraum (Tage) bis zum 1. Schub
INCOMIN	RCT, parallel, prospektiv	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene (18-50 J.) mit RRMS • Mindestens 2 Schübe in den letzten 2 Jahren • Mindestens 30 Tage vor Studieneintritt kein Schub • EDSS 1,0 – 3,5 	<ul style="list-style-type: none"> • IFN β-1a, 30 μg, i.m. (n=92) • IFN β-1b, 250 μg, s.c. (n=96) 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung: 24 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> • Italien: 15 Zentren • 10/1997 – 06/2001 	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten frei von Schüben • Jährliche (behandelte) Schubrate • Anteil der Patienten ohne fortschreitende Behinderung • Dauer bis zum Fortschreiten der Behinderung
MSCRG	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene (18-55 J.) mit RRMS • Mind. 2 Schübe in den letzten 3 Jahren • EDSS 1,0 - 3,5 	<ul style="list-style-type: none"> • IFN β-1a, 30 μg, i.m. (n=158) • Placebo (n=143) 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung: 24 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> • USA: 4 Zentren • 11/1990 – 1995 	<ul style="list-style-type: none"> • Dauer bis zur EDSS-Verschlechterung um mindestens 1,0
PRISMS	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene mit RRMS; 	<ul style="list-style-type: none"> • IFN β-1a, 22 μg, s.c. 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung: 24 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> • Weltweit in 9 Ländern 	<ul style="list-style-type: none"> • Schubhäufigkeit; jährliche

Dimethylfumarat (Tecfidera®)

Seite 287 von 865

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		<ul style="list-style-type: none"> • Mind. 2 Schübe in den letzten 2 Jahren • EDSS 0 - 5,0 	<ul style="list-style-type: none"> • (n=189) • IFN β-1a, 44 μg, s.c.(n=184) • Placebo (n=187) 		<ul style="list-style-type: none"> • 05/1994 – 1997 	<ul style="list-style-type: none"> • Schubrate • Behinderungsprogression
REGARD	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene (18-60 J.) mit RRMS • IFN β-1a- und GA-naiv • Mind. 1 Schub im letzten Jahr • EDSS 0 - 5,5 	<ul style="list-style-type: none"> • IFN β -1a, 44 μg, s.c. (n = 386) • GA, 20 mg, s.c. (n=378) 	<ul style="list-style-type: none"> • Screening: 4 Wochen • Behandlung: 96 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> • Weltweit in 14 Ländern • 02/2004 – 09/2007 	<ul style="list-style-type: none"> • Dauer bis zum ersten Schub • Behinderungsprogression

Tabelle 4-81: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Immunmodulatorische Vorbehandlung
BECOME	IFN β -1b, 250 μ g, s.c. Alle 2 Tage	GA, 20 mg, s.c. 1x tgl.	-	Vorbehandlung ausgeschlossen
BEYOND	IFN β -1b, 500 μ g, s.c. Alle 2 Tage	IFN β -1b, 250 μ g, s.c. Alle 2 Tage	GA, 20 mg, s.c. 1 mal tgl.	Vorbehandlung ausgeschlossen
Bornstein	GA, 20 mg, s.c. 1 mal tgl.	Placebo 1 mal tgl.	-	Vorbehandlung nicht möglich, da zum Zeitpunkt der Studie weder IFN noch GA zugelassen waren.
Calabrese	GA, 20 mg, s.c. 1mal tgl.	IFN β -1a, 30 μ g, i.m. 1 mal / Woche	IFN β -1a, 44 μ g, s.c. 3 mal / Woche	Vorbehandlung mit Immunsuppressiva ausgeschlossen
Copolymer 1 MS	GA, 20 mg, s.c. 1 mal tgl.	Placebo 1 mal tgl.	-	Vorbehandlung nicht möglich, da zum Zeitpunkt der Studie weder IFN noch GA zugelassen waren. Vorbehandlung mit Immunsuppressiva ausgeschlossen.
Etemadifar	IFN β -1b, 250 μ g, s.c. alle 2 Tage	IFN β -1a, 30 μ g, i.m. 1 mal / Woche	IFN β -1a, 44 μ g, s.c. 3 mal / Woche	keine Angaben zur Vorbehandlung
EVIDENCE	IFN β -1a, 44 μ g, s.c.3 mal / Woche	IFN β -1a, 30 μ g, i.m. 1 mal / Woche	-	Vorbehandlung ausgeschlossen
IFNB MS	IFN β -1b, 50 μ g, s.c. alle 2 Tage	IFN β -1b, 250 μ g, s.c. alle 2 Tage	Placebo alle 2 Tage	Vorbehandlung nicht möglich, da zum Zeitpunkt der Studie weder IFN noch GA zugelassen waren.
INCOMIN	IFN β -1a, 30 μ g, i.m. 1 mal / Woche	IFN β -1b, 250 μ g, s.c. alle 2 Tage	-	Vorbehandlung ausgeschlossen

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Immunmodulatorische Vorbehandlung
MSCRG	IFN β -1a, 30 μ g, i.m. 1 mal / Woche	Placebo 1 mal / Woche	-	Vorbehandlung ausgeschlossen
PRISMS	IFN β -1a, 22 μ g, s.c. 3 mal / Woche	IFN β -1a, 44 μ g, s.c. 3 mal / Woche	Placebo s.c. 3 mal / Woche	Vorbehandlung ausgeschlossen
REGARD	IFN β -1a, 44 μ g, s.c. 3 mal / Woche	GA, 20 mg, s.c. 1 mal tgl.	-	Vorbehandlung ausgeschlossen

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

Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für indirekte Vergleiche

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre, MW (SD))	Geschlecht w / m (%)	Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten (MW (SD))	EDSS-Wert zu Studienbeginn (MW (SD))	Dauer seit den ersten MS- Symptomen (Jahre; MW (SD))	Dauer seit der MS- Diagnose (Jahre; MW (SD))	Vorangegangene MS- Therapie (%)	Region ²⁸
BECOME									
IFN β-1b, 250 µg, s.c.	36 / 29 ²⁹	36,0	75,0/25,0	1,8 ^{30,41}	2,0 ³⁰	k.A.	0,90 ^{30,31}	0 % ³²	k.A.
GA, 20 mg, s.c.	39 / 35 ²⁹	36,0	64,1/35,9	1,9 ^{30,41}	2,0 ³⁰	k.A.	1,20 ^{30,31}	0 % ³²	k.A.
BEYOND									
IFN β-1b, 500 µg, s.c.	899	35,9	70,0 / 30,0	1,6 (1-2) ³³	2,33 (1,5-3) ³³	k.A.	5,4 (1-8) ^{33,34}	0 % ³⁵	k.A.
IFN β-1b, 250 µg, s.c.	897	35,8	69,9 / 30,1	1,6 (1-2) ³³	2,35 (1,5-3) ³³	k.A.	5,3 (1-7) ^{33,34}	0 % ³⁵	k.A.
GA, 20 mg, s.c.	448	35,2	68,3 / 31,7	1,6 (1-2) ³³	2,28 (1,5-3) ³³	k.A.	5,1 (1-7) ^{33,34}	0 % ³⁵	k.A.
Bornstein									
GA, 20 mg, s.c.	25	30,0	56,0 / 44,0	3,8 ³⁶	2,9	k.A.	4,9 ³⁴	0 % ³⁷	k.A.

²⁸ Für das Merkmal „Region“ liegen in den Studien des indirekten Vergleichs nur vereinzelte Angaben vor. Ein Vergleich ist daher bzgl. dieses Merkmals nicht möglich.

²⁹ 2 Jahre

³⁰ Median

³¹ „Time since onset of MS“

³² Alle außer einem Patienten waren therapienaiv

³³ Interquartilsabstand

³⁴ „Disease duration“ / „duration of disease“ / „MS duration“

³⁵ Therapienaive Patienten als Einschlusskriterium bzw. Vorbehandlung als Ausschlusskriterium

³⁶ Die Angaben beziehen sich auf die letzten 2 Jahre vor Studienbeginn

³⁷ Implizite Annahme, da IFN und GA zum Zeitpunkt der Studie nicht zugelassen waren

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre, MW (SD))	Geschlecht w / m (%)	Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten (MW (SD))	EDSS-Wert zu Studienbeginn (MW (SD))	Dauer seit den ersten MS- Symptomen (Jahre; MW (SD))	Dauer seit der MS- Diagnose (Jahre; MW (SD))	Vorangegange ne MS- Therapie (%)	Region ²⁸
Placebo	25	31,0	60,0 / 40,0	3,9 ³⁶	3,2	k.A.	6,1 ³⁴	0 % ³⁷	k.A.
Calabrese³⁸									
GA, 20 mg, s.c.	48	38,9 (10,2)	72,9 / 27,1	1,3 (0,7) ⁴¹	2,1 (1,1)	k.A.	5,5 (6,1) ³⁴	k.A. ³⁹	k.A.
IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	47	34,8 (9,6)	68,0 / 32,0	1,2 (0,7) ⁴¹	1,9 (0,8)	k.A.	5,3 (5,1) ³⁴	k.A. ³⁹	k.A.
IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	46	35,9 (9,1)	69,5 / 30,5	1,2 (0,6) ⁴¹	1,9 (1,0)	k.A.	5,7 (4,9) ³⁴	k.A. ³⁹	k.A.
Copolymer 1 MS									
GA, 20 mg, s.c.	125	34,6 (6,0)	70,4 / 29,6	2,9 (1,3) ³⁶	2,8 (1,2)	k.A.	7,3 (4,9) ³⁴	0 % ³⁷	k.A.
Placebo	126	34,3 (6,5)	76,2 / 23,8	2,9 (1,1) ³⁶	2,4 (1,3)	k.A.	6,6 (5,1) ³⁴	0 % ³⁷	k.A.
Etemadifar									
IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	30	29,9 (1,4)	70,0 / 30,0	2,2 (0,7)	1,9 (0,7)	k.A.	3,7 (2,3) ³⁴	k.A.	k.A.
IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	30	28,1 (1,2)	80,0 / 20,0	2,0 (0,8)	1,9 (1,1)	k.A.	2,9 (2,3) ³⁴	k.A.	k.A.
IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	30	27,4 (1,2)	76,7 / 23,3	2,4 (1,0)	2,1 (1,0)	k.A.	3,0 (2,2) ³⁴	k.A.	k.A.

³⁸ Patientencharakteristika basieren auf der Anzahl der ausgewerteten Patienten, nicht der randomisierten Patienten³⁹ Vorbehandlung mit Immunsuppressiva ausgeschlossen

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre, MW (SD))	Geschlecht w / m (%)	Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten (MW (SD))	EDSS-Wert zu Studienbeginn (MW (SD))	Dauer seit den ersten MS- Symptomen (Jahre; MW (SD))	Dauer seit der MS- Diagnose (Jahre; MW (SD))	Vorangegange ne MS- Therapie (%)	Region ²⁸
EVIDENCE									
IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	339	38,3	74,9 / 25,1	2,6 ³⁶	2,3	k.A.	6,5 ³⁴	0 % ³⁵	k.A.
IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	338	37,4	74,6 / 25,4	2,6 ³⁶	2,3	k.A.	6,7 ³⁴	0 % ³⁵	k.A.
IFNB MS									
IFN β -1b, 50 μ g, s.c.	125	35,3 (0,7) ⁴⁰	68,0 / 32,0	3,3 (0,1) ^{36,40}	2,9 (0,1) ⁴⁰	k.A.	4,7 (0,4) ⁴⁰	0 % ³⁷	k.A.
IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	124	35,2 (0,6) ⁴⁰	69,4 / 30,6	3,4 (0,2) ^{36,40}	3,0 (0,1) ⁴⁰	k.A.	4,7 (0,4) ⁴⁰	0 % ³⁷	k.A.
Placebo	123	36,0 (0,6) ⁴⁰	71,5 / 28,5	3,6 (0,1) ^{36,40}	2,8 (0,1) ⁴⁰	k.A.	3,9 (0,3) ⁴⁰	0 % ³⁷	k.A.
INCOMIN									
IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	92	34,9 (7,9)	62,0 / 38,0	1,38 ^{36,41} (0,52)	1,96 (0,7)	k.A.	6,7 (5,4) ³⁴	0 % ³⁵	k.A.
IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	96	38,8 (7,1)	68,8 / 31,2	1,52 ^{36,41} (0,67)	1,97 (0,7)	k.A.	5,9 (4,2) ³⁴	0 % ³⁵	k.A.
MSCRG									
IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	158	36,7 (0,57) ⁴⁰	74,7 / 25,3	1,2 ⁴¹ (0,05) ⁴⁰	2,4 (0,06) ⁴⁰	k.A.	6,6 (0,46) ^{40,34}	0 % ³⁵	k.A.

⁴⁰ Standardfehler des Mittelwertes⁴¹ Jährliche Schubrate

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre, MW (SD))	Geschlecht w / m (%)	Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten (MW (SD))	EDSS-Wert zu Studienbeginn (MW (SD))	Dauer seit den ersten MS- Symptomen (Jahre; MW (SD))	Dauer seit der MS- Diagnose (Jahre; MW (SD))	Vorangegange ne MS- Therapie (%)	Region ²⁸
Placebo	143	36,9 (0,64) ⁴⁰	72,0 / 28,0	1,2 ⁴¹ (0,05) ⁴⁰	2,3 (0,07) ⁴⁰	k.A.	6,4 (0,49) ^{40,34}	0 % ³⁵	k.A.
PRISMS									
IFN β-1a, 22 µg, s.c.	189	34,8 ³⁰ (29,3- 39,8) ³³	67 / 33	3,0 (1,1) ³⁶	2,5 (1,2)	5,4 ³⁰ (3-11,2) ³³	k.A.	0 % ³⁵	k.A.
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	184	35,6 ³⁰ (28,4- 41,0) ³³	66 / 34	3,0 (1,1) ³⁶	2,5 (1,3)	6,4 ³⁰ (2,9-10,3) ³³	k.A.	0 % ³⁵	k.A.
Placebo	187	34,6 ³⁰ (28,8- 40,4) ³³	75 / 25	3,0 (1,3) ³⁶	2,4 (1,2)	4,3 ³⁰ (2,4-8,4) ³³	k.A.	0 % ³⁵	k.A.
REGARD									
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	386	36,7 (9,8)	69,2 / 30,8	0,97 ^{36,41}	2,35 (1,28)	5,93 (6,25) ⁴²	k.A.	0 % ³⁵	k.A.
GA, 20 mg, s.c.	378	36,8 (9,5)	72,0 / 28,0	1,01 ^{36,41}	2,33 (1,31)	6,55 (7,10) ⁴²	k.A.	0 % ³⁵	k.A.

⁴² Jahre seit dem ersten Schub

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

Der Bewertung des medizinischen Nutzens sowie des Zusatznutzens liegen mehrere meistens multizentrische internationale RCT zu Grunde. Um die Übertragbarkeit dieser Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu prüfen, werden die Patientencharakteristika in den in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien mit dem für Deutschland repräsentativen Kollektiv der RRMS-Patienten verglichen.

Als maßgeblich hierfür werden die bereits in der Dossievorlage genannten relevanten Kriterien Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere bzw. -stadium (operationalisiert als EDSS-Wert zu Studienbeginn bzw. durchschnittlicher Wert im deutschen MS-Register) angesehen.

Die oben genannten Patientencharakteristika aus den betrachteten Studien werden daher mit den aktuellsten Angaben des deutschen MS-Registers zu RRMS-Patienten verglichen⁴³ [50]. Das deutsche MS-Register kann als valide Quelle für Daten zur MS in Deutschland betrachtet werden (Weitere Details hierzu siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3)

⁴³ Unter der Annahme, dass in jeder Studie eine adäquate Randomisierung erfolgte, wurde für jedes Patientencharakteristikum ein Mittelwert über die Behandlungsarme gebildet und ggf. gerundet.

Tabelle 4-J: Vergleich der Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien mit deutschen Registerdaten

Studie ⁴⁴	Alter (Jahre)	Geschlecht (Anteil Frauen)	EDSS-Wert
109MS301	38	74 %	2,4
109MS302	37	69 %	2,6
BECOME	36	70 %	2,0
BEYOND	36	69 %	2,3
Bornstein	31	58 %	3,1
Calabrese	37	70 %	2,0
Copolymer 1 MS	34	73 %	2,6
Etemadifar	29	76 %	2,0
EVIDENCE	38	75 %	2,3
IFNB MS	36	70 %	2,9
INCOMIN	37	65 %	2,0
MSCRG	37	73 %	2,4
PRISMS	35	69 %	2,5
REGARD	37	71 %	2,3
Mittelwert über alle Studien	36	70 %	2,4
Deutsches MS-Register [50]	40	75 %	2

Die Patienten der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien erscheinen bzgl. ihres Alters, Geschlechts und Krankheitsschwere vergleichbar mit den Patienten des deutschen MS-Registers.

Die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Behandlungsarme der eingeschlossenen Studien entsprechen den in Deutschland zugelassenen Medikamentendosierungen. Die in den DMF-Zulassungsstudien verwendeten Operationalisierungen der Endpunkte (z. B. von Schüben oder Behinderungsprogression mittels EDSS-Änderung) entsprechen den in Deutschland üblichen Operationalisierungen.

Von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist daher auszugehen.

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

⁴⁴ Die Angaben der eingeschlossenen Studien beziehen sich auf die Werte zu Studienbeginn.

Studien, die in den indirekten Vergleich eingeschlossen wurden, waren RCT. Die Studien Bornstein, Copolymer 1 MS, IFNB MS, MSCRG und PRISMS waren Placebo-kontrolliert, davon enthielten jeweils Copolymer 1 MS sowie Bornstein einen GA-Therapiearm.

Von den aktiv-kontrollierten Studien (BECOME, BEYOND, Calabrese, Etemadifar, EVIDENCE, INCOMIN und REGARD) enthielten BECOME, BEYOND, Calabrese sowie REGARD jeweils einen Arm mit GA.

Ein weiterer Unterschied ergibt sich in der Studienpopulation aus den unterschiedlichen, zur jeweiligen Studienzeit gültigen MS-Diagnosekriterien. In Studien, die vor 2001 rekrutierten, fanden noch die Poser-Kriterien Anwendung, in späteren Studien die McDonald-Kriterien. Daher könnten sich die Populationen hinsichtlich Krankheitsschwere etwas unterscheiden.

Zusammenfassung der Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Zusammengefasst zeichnen sich die Studien durch im Wesentlichen vergleichbare Methodiken und Patientenpopulationen aus. Die Studiendauer betrug in den meisten Studien über zwei Jahre. Die Patientencharakteristika wurden in den meisten Studien umfangreich berichtet und waren zwischen den Studien sowie einzelnen Behandlungsgruppen vergleichbar. Im Allgemeinen wiesen die Studien eine qualitativ hochwertige Berichterstattung auf [41; 37].

4.3.2.1.2.2 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.

Die Beschreibung der Verzerrungspotenziale auf Studienebene der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien erfolgt in der nachfolgenden Tabelle. Die Angaben zu den Studien 109MS301 und 109MS302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgten bereits in Abschnitt 4.3.1.2.2.

Tabelle 4-83: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
BECOME	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	niedrig
BEYOND	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Bornstein	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
Calabrese	ja	ja	unklar	unklar	unklar	ja	hoch
Copolymer 1 MS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Etemadifar	unklar	unklar	nein	ja	ja	ja	niedrig
EVIDENCE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
IFNB MS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
INCOMIN	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
MSCRG	ja	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRISMS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGARD	ja	unklar	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien Copolymer 1 MS, IFNB MS und PRISMS gilt, soweit dies aus den Publikationen erkennbar ist, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wird, da jeweils eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, sowohl Patient als auch Behandler verblindet waren (doppelblind) und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab.

Diese Punkte gelten entsprechend auch für die Studien MSCRG und Bornstein. Lediglich die Erzeugung der Randomisierungssequenz bzw. die Verdeckung der Gruppenzuteilung war teilweise nicht klar aus der Publikation erkennbar. Der Einfluss auf das Ergebnis wird als irrelevant betrachtet.

Für die Studien BEYOND, EVIDENCE, BECOME, REGARD und Etemadifar gilt ebenfalls die Einstufung des Verzerrungspotentials als niedrig. Zwar waren Patienten und Behandler nicht verblindet (bei Etemadifar nur Patienten nicht verblindet), aber die Endpunkterheber waren verblindet. Ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat war und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, war bei diesen Studien teilweise unklar, der Einfluss auf das Ergebnis wird als irrelevant betrachtet. Ansonsten gab es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Das Verzerrungspotenzial der Studie INCOMIN wurde als hoch eingestuft, da alle in dieser Nutzenbewertung betrachteten patientenrelevanten Endpunkte unverblindet erhoben wurden.

Die diesbezügliche potenzielle Verzerrung der Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeitsendpunkte dürfte aber marginal sein, da klinische Ergebnisse konsistent mit den MRT-Ergebnissen waren. Die MRT-Ergebnisse wurden durch einen Neuroradiologen verifiziert, der bzgl. der Studienmedikation und Charakteristika der Patienten verblindet war.

Das Verzerrungspotential der Studie Calabrese wird ebenfalls als hoch eingestuft, da der Publikation, außer zur Randomisierung, keine relevanten Angaben entnommen werden konnte.

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.

Die Matrix der Endpunkte der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien erfolgt in der nachfolgenden Tabelle. Entsprechende Angaben zu den Studien 109MS301 und 109MS302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgten bereits in Abschnitt 4.3.1.3.

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

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Anteil Patienten mit Schüben	Jährliche Schubrate	Schwere der Schübe	Zeit bis zum Auftreten eines Schubes	Steroidbehandelte Schübe	Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)	Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)	Behinderungsprogression mittels MSFC
BECOME	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
BEYOND	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Bornstein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Calabrese	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Copolymer 1 MS	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Etemadifar	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
EVIDENCE	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
IFNB MS	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
INCOMIN	ja	ja	nein	nein	ja	nein	ja	nein
MSCRG	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
PRISMS	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
REGARD	ja	ja	nein	nein	ja	nein	ja	nein
	Schweregrad der Behinderungsprogression	Zeit bis zum Auftreten einer Behinderungsp	Zeit bis zum Therapieversagen	MS-bezogene Hospitalisierungen	Lebensqualität mittels SF-36	Lebensqualität mittels EQ-5D	Lebensqualität mittels VAS	Gesamtrate Todesfälle
BECOME	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
BEYOND	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Bornstein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Calabrese	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

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

Copolymer 1 MS	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Etemadifar	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
EVIDENCE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
IFNB MS	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
INCOMIN	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
MSCRG	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
PRISMS	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
REGARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Zeit bis zum Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen	Gesamtrate UE	Gesamtrate schwerwiegende UE	Therapieabbruch aufgrund UE	Infektionen	Reaktionen an der Injektionsstelle	Grippeähnliche Symptome	Flush
BECOME	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
BEYOND	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	nein
Bornstein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Calabrese	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Copolymer 1 MS	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Etemadifar	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
EVIDENCE	nein	nein	nein ⁴⁵	ja	nein	nein	ja	nein
IFNB MS	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein

⁴⁵ Zur EVIDENCE-Studie liegen die Publikationen von Panitch et al. (2002) (Interimsanalyse) und Schwid et al. (2007) (finale Ergebnisse) vor, die beide die Ereignisraten bestimmter UE berichten, sich aber bezüglich der Werte unterscheiden. Daher kann die in der Publikation von Panitch et al. (2002) berichtete Gesamtrate schwerwiegender UE nicht auf die Gesamtstudie übertragen werden. Die Ergebnisse der EVIDENCE-Studie für diesen Endpunkt werden daher nicht berücksichtigt.

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

INCOMIN	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	nein
MSCRG	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	nein
PRISMS	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	nein
REGARD	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja	nein
Gastrointestinale Ereignisse								
BECOME	nein							
BEYOND	nein							
Bornstein	nein							
Calabrese	nein							
Copolymer 1 MS	nein							
Etemadifar	nein							
EVIDENCE	nein							
IFNB MS	nein							
INCOMIN	nein							
MSCRG	nein							
PRISMS	nein							
REGARD	nein							

4.3.2.1.3.1 Anteil Patienten mit Schüben – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

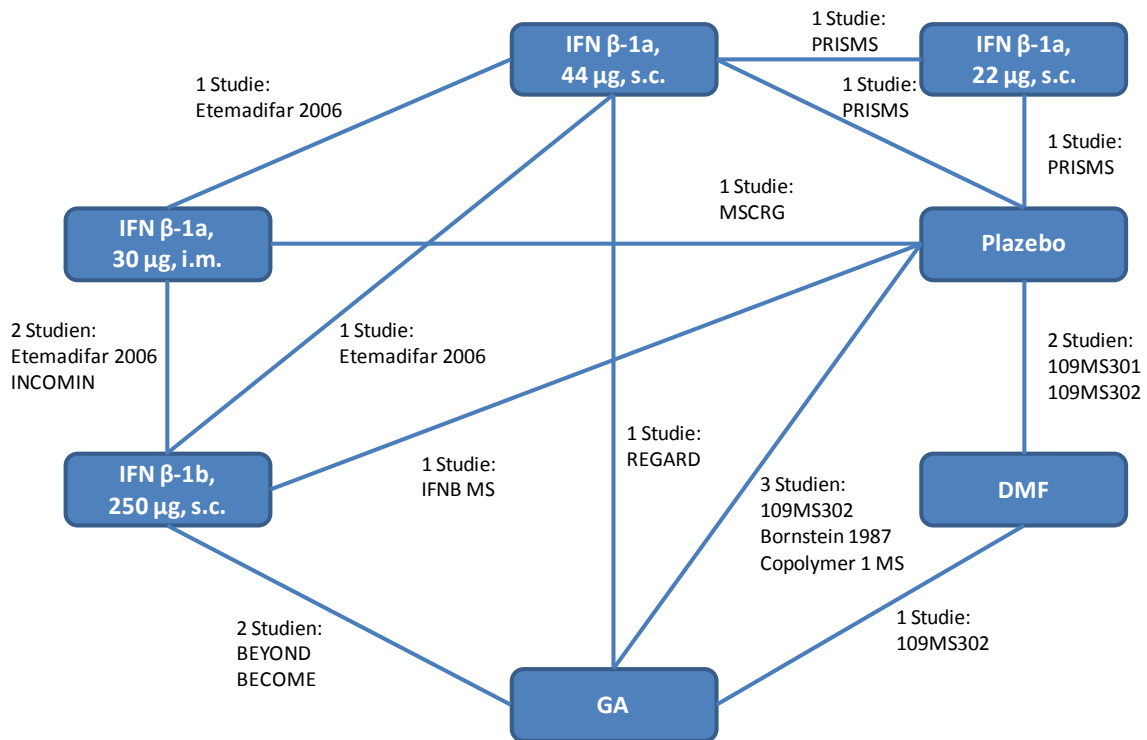
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	DMF	IFN β -1a, 22 μ g, s.c.	IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	GA	Placebo
1	109MS301	•						•
1	109MS302	•					•	•
2	BECOME BEYOND					• •	• •	
2	Bornstein Copolymer 1 MS						• •	• •
1	Etemadifar			•	•	•		
1	IFNB MS					•		•
1	INCOMIN				•	•		
1	MSCRG				•			•
1	PRISMS		•	•				•
1	REGARD			•			•	

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 59: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“



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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von „Anteil Patienten mit Schüben“

Studie	Operationalisierung
BECOME	Alle neuen oder sich verschlechternden neurologischen Symptome, die 24 Stunden anhielten und nicht durch Fieber oder eine Infektion zu erklären waren, wurden als subjektive Schübe bewertet. Subjektive Schübe, die von einem verblindeten beurteilenden Neurologen auf Grund von sich verschlechternden Punktwerten entweder auf der SNRS-(„Scripps Neurological Rating Scale“)-Skala oder der EDSS-Skala bestätigt wurden, wurden als objektive Schübe gewertet. Zur Bestätigung eines Schubes musste eine oder mehrere der folgenden Veränderungen gegenüber dem Ausgangszustand vorliegen: 1) Anstieg des EDSS-Gesamtscores um 0,5 Punkte; 2) Anstieg des EDSS-Scores für ein System um 2 Punkte; 3) Anstieg des Punktwerts für zwei oder mehr EDSS-Systeme um 1 Punkt; 4) Abnahme des SNRS-Scores um 7 Punkte.
BEYOND	Ein Schub war definiert als neue oder rezidivierende neurologische Störungen, die mindestens 30 Tage nach Beginn des vorherigen Ereignisses auftraten, mindestens 24 Stunden anhielten und ohne Fieber oder Infektion verliefen. Ein neurologisches Ereignis wurde nur dann als Schub gewertet, wenn es mit einem Anstieg eines Punktwertes auf der EDSS-Skala oder den funktionellen Systemskalen einherging – beurteilt durch den verblindeten, beurteilenden Arzt – der für die beschriebenen Symptome angemessen war.
Bornstein	Ein Schub war definiert als schnelles Auftreten neuer Symptome oder Verschlechterung vorbestehender Symptome mit einer Dauer von 48 Stunden oder länger. Ein Ereignis wurde nur dann als Schub gewertet, wenn die Symptome des Patienten von beobachteten objektiven Veränderungen bei der neurologischen Untersuchung begleitet waren, die einen Anstieg des Punktwerts bei einer von acht funktionellen Gruppen der Kurtzke-Skala um mindestens 1 Stufe beinhalteten. Sensorische Symptome, die nicht von objektiven Befunden oder einer vorübergehenden neurologischen Verschlechterung begleitet waren, wurden nicht als Schub gewertet.
Copolymer 1 MS	Ein Schub war definiert als Auftreten oder erneutes Auftreten einer oder mehrerer neurologischer Störungen, die über mindestens 48 Stunden anhielten und denen unmittelbar eine Phase der relativen Stabilität oder Verbesserung des neurologischen Zustands einer Dauer von mindestens 30 Tagen vorausgegangen war. Zur Bestätigung eines Schubes wurde eine objektive Veränderung bei der neurologischen Untersuchung verwendet, die einem Anstieg um mindestens eine halbe Stufe im EDSS-Score, 2 Punkte bei einem der sieben funktionellen Systeme oder 1 Punkt bei zwei oder mehr funktionellen Systemen entsprach.
Etemadifar	Ein akuter Schub war definiert als Auftreten eines neuen neurologischen Symptoms oder starke Verschlechterung eines vorbestehenden Symptoms, das/die über mindestens 24 Stunden anhielt und zu einer Verschlechterung des EDSS-Scores um 1 Punkt führte.
IFNB MS	Ein Schub war definiert als neues Symptom oder Verschlechterung eines alten Symptoms, das/die auf die MS zurückzuführen war, von einer dazu passenden neuen neurologischen Störung begleitet war, über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden anhielt, ohne Fieber verlief und auf eine Phase der Stabilität oder Besserung von einer Dauer von mindestens 30 Tagen folgte. Die Dokumentation eines Schubes setzte voraus, dass der Prüfarzt der Ansicht war, dass mindestens eine neue MS-Läsion vorlag oder eine alte sich vergrößert hatte.
INCOMIN	Schübe waren definiert als neue Symptome oder Verschlechterung alter Symptome mit einer objektiven Änderung des Punktwerts auf der Kurtzke-Skala zu funktionellen Systemen um mindestens 1 Punkt, die mindestens 24 Stunden andauerte(n), ohne Fieber verlief(en) und auf eine Phase der klinischen Stabilität oder Besserung von mindestens 30 Tagen folgte(en).
MSCRG	Schübe im Studienverlauf waren definiert als neue neurologische Symptome oder Verschlechterung bestehender neurologischer Symptome, die über mindestens 48 Stunden anhielt(en), bei einem Patienten, der in den vorangegangenen 30 Tagen klinisch stabil war oder eine Besserung gezeigt hatte, begleitet von einer objektiven Änderung bei der neurologischen Untersuchung (Verschlechterung auf der EDSS-Skala um 0,5 Punkte oder Verschlechterung des Punktwerts für das pyramidale, zerebellare, den Hirnstamm betreffende oder visuelle funktionelle System um mindestens 1,0 Punkte).

Studie	Operationalisierung
PRISMS	Ein Schub war gemäß Schumacher et al. definiert als neues Symptom oder Verschlechterung eines alten Symptoms, das/die auf die MS zurückführbar war, von einer dazu passenden neurologischen Anomalie oder fokalen neurologischen Funktionsstörung begleitet war, über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden anhielt, ohne Fieber verlief und auf eine Phase der Stabilität oder Besserung einer Dauer von mindestens 30 Tagen folgte.
REGARD	Ein qualifizierender Schub war definiert als neue oder sich verschlechternde neurologische Symptome ohne Fieber, die über 48 Stunden oder länger anhielten und von einer Änderung des KFS-Scores begleitet waren.

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 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten mit Schüben“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BECOME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BEYOND	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Bornstein	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Copolymer 1 MS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Etemadifar	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
IFNB MS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
INCOMIN	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
MSCRG	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRISMS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ für alle Studien (außer INCOMIN) als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in allen Fällen als „niedrig“ eingestuft wurde, jeweils der Endpunkterheber

verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde (außer Etemadifar) und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab. Das Verzerrungspotenzial für die Studie Etemadifar wurde trotzdem auf Ebene dieses Endpunkts als niedrig eingestuft, da für die Studie grundsätzlich keine ITT-Population definiert wurde und alle randomisierten Patienten ausgewertet wurden.

Für die Studie INCOMIN wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch eingestuft, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft wurde. Die diesbezügliche potenzielle Verzerrung der Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeitsendpunkte dürfte aber marginal sein, da klinische Ergebnisse konsistent mit den MRT-Ergebnissen waren. Die MRT-Ergebnisse wurden durch einen Neuroradiologen verifiziert, der bzgl. der Studienmedikation und Charakteristika der Patienten verblindet war.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Anteil Patienten mit Schüben“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie							Behandlungsunterschied				
	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in %	Zeit bis zum ersten Schub (in Wochen)	Auswertung sart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
BECOME											
GA, 20 mg, s.c.	39	11	28 %		17,3	ITT					
IFN β-1b, 250 µg, s.c.	36	17	47 %		17,6	ITT					
BEYOND											
GA, 20 mg, s.c.	448	184	41 %		38,7	ITT					
IFN β-1b, 250 µg, s.c.	897	377	42 %		40,4	ITT					
Bornstein											
GA, 20 mg, s.c.	25	11	44 %			ITT					
Placebo	25	17	68 %			ITT					
Copolymer 1 MS											
GA, 20 mg, s.c.	125	83	66 %		41	ITT					
Placebo	126	92	73 %		28,3	ITT					
Etemadifar											
IFN β-1a,	30	24	80 %			ITT					

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

Studie							Behandlungsunterschied					
	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in %	Zeit bis zum ersten Schub (in Wochen)	Auswertung sart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
30 µg, i.m.												
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	30	13	43 %			ITT						
IFN β-1b, 250 µg, s.c.	30	17	57 %			ITT						
IFNB MS												
IFN β-1b, 250 µg, s.c.	124	79	64 %		42,1	ITT						
Placebo	123	94	76 %		21,9	ITT						
INCOMIN												
IFN β-1a, 30 µg, i.m.	92	59	64 %			ITT						
IFN β-1b, 250 µg, s.c.	96	47	49 %			ITT	RR	0,76		0,59	0,99	0,03
MSCRG												
IFN β-1a, 30 µg, i.m.	158	53	34 %		47,3	ITT						
Placebo	143	64	45 %		36,1	ITT						
PRISMS												
IFN β-1a, 22 µg, s.c.	189	138	73 %			ITT						

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

Studie							Behandlungsunterschied					
	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in %	Zeit bis zum ersten Schub (in Wochen)	Auswertung sart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	184	126	68 %			ITT						
Placebo	187	157	84 %			ITT						
REGARD												
GA, 20 mg, s.c.	378	132	35 %			ITT						
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	386	126	33 %			ITT						

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

GA: Glatirameracetat; IFN β: Interferon β; ITT: intention-to-treat; i.m.: intramuskulär; s.c. subkutan; SE: Standardfehler

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: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-89: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“

Effektmaße	Effektschätzer	95%-Konfidenzintervall	Ergebnis statistisch signifikant
Risk Ratio	0,791	0,646-0,968	Ja
Odds Ratio	1,014	0.691 - 1.489	nein
Absolute Risikoreduktion	-0,004	-0,081 – 0,074	nein

Im indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ eine Überlegenheit von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. Das Ergebnis war statistisch signifikant. Ab einer größeren Ereignisrate divergieren die Werte des Odds Ratios und die des Relativen Risikos zunehmend, wobei der Wert des Odds Ratios ansteigend größere Werte als der des Relativen Risikos annimmt. Daher ist bei größeren Ereignisraten, wie in Tabelle 4-88, das Odds Ratio keine gute Schätzgröße mehr für den relativen Therapieeffekt. Im Einklang mit Empfehlungen aus der Literatur [85; 86] wird für den vorliegenden Fall dem Relativen Risiko der Vorzug vor dem Wert des Odds Ratio gegeben.

Konsistenzprüfung

Tabelle 4-90: Vergleich der Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“

Intervention	Komparator	Direkter Vergleich		Indirekter Vergleich	
		Effektmaß	Effektschätzer (95%-KI)	Effektmaß	Effektschätzer (95%-KI)
DMF BID	Placebo	Risk Ratio	0,61 (0,50-0,71)	Risk Ratio	0,62 (0,52-0,73)
DMF BID	GA, 20 mg, s.c.	Risk Ratio	0,89 (0,70-1,13)	Risk Ratio	0,77 (0,64-0,93)

Die Effektmaße und Konfidenzintervalle aus dem direkten und dem indirekten Vergleich von DMF vs. Placebo sind für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ in Größenordnung und Richtung konsistent.

Ebenso sind die Effektmaße und Konfidenzintervalle aus dem direkten und dem indirekten Vergleich von DMF vs. GA für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ in Größenordnung und Richtung konsistent.

Die Ergebnisse sind aufgrund der mit dem MS-Register vergleichbaren Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zudem ist die Feststellung eines Schubes nicht nur für die vorgelegten Studien relevant, sondern wird im klinischen Alltag genauso erhoben.

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 Jährliche Schubrate – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-91: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	DMF	IFN β -1a, 22 μ g, s.c.	IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	GA	Placebo
1	109MS301	•						•
1	109MS302	•					•	•
2	BECOME BEYOND					• •	• •	
2	Bornstein Copolymer 1 MS						• •	• •
1	Calabrese			•	•		•	
1	Etemadifar			•	•	•		
1	EVIDENCE			•	•			
1	IFNB MS					•		•
1	INCOMIN				•	•		
1	MSCRG				•			•
1	PRISMS		•	•				•
1	REGARD			•			•	

Abbildung 60: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“

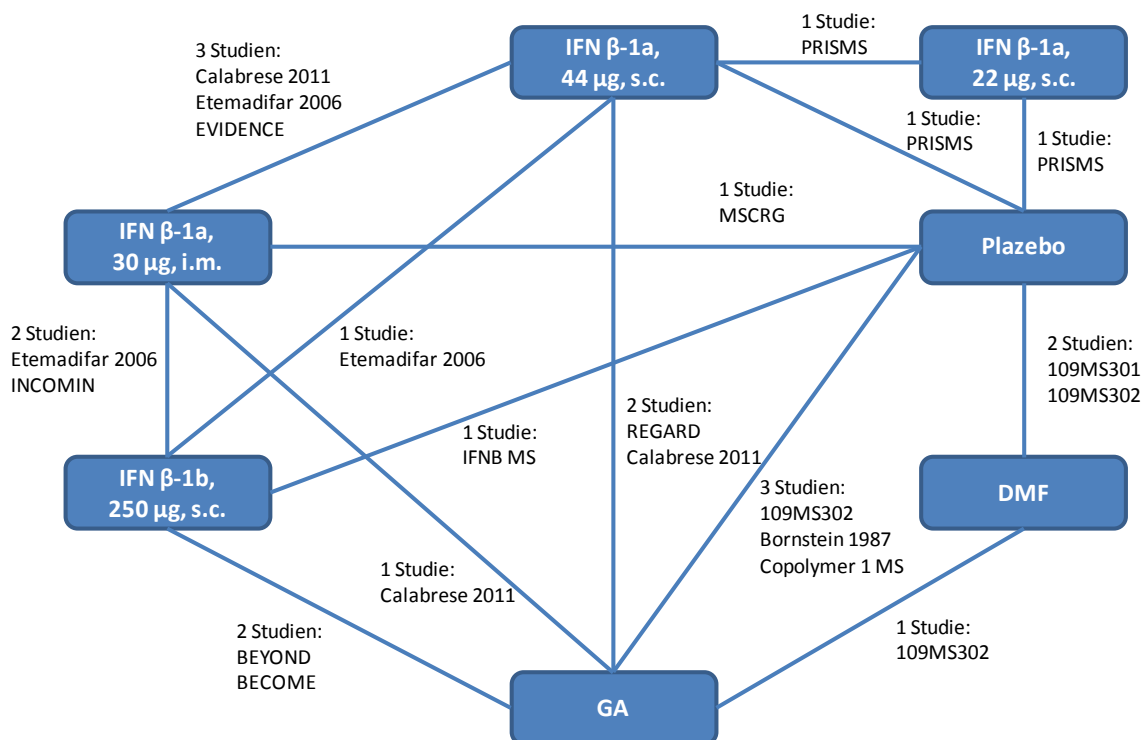


Tabelle 4-92: Operationalisierung von „Jährliche Schubrate“

Studie	Operationalisierung ⁴⁶
BECOME	<p>Schubdefinition:</p> <p>Alle neuen oder sich verschlechternden neurologischen Symptome, die 24 Stunden anhielten und nicht durch Fieber oder eine Infektion zu erklären waren, wurden als subjektive Schübe bewertet. Subjektive Schübe, die von einem verblindeten beurteilenden Neurologen auf Grund von sich verschlechternden Punktwerten entweder auf der SNRS-(„Scripps Neurological Rating Scale“)-Skala oder der EDSS-Skala bestätigt wurden, wurden als objektive Schübe gewertet. Zur Bestätigung eines Schub musste eine oder mehrere der folgenden Veränderungen gegenüber dem Ausgangszustand vorliegen: 1) Anstieg des EDSS-Gesamtscores um 0,5 Punkte; 2) Anstieg des EDSS-Scores für ein System um 2 Punkte; 3) Anstieg des Punktwerts für zwei oder mehr EDSS-Systeme um 1 Punkt; 4) Abnahme des SNRS-Scores um 7 Punkte.</p>
BEYOND	<p>Schubdefinition:</p> <p>Ein Schub war definiert als neue oder rezidivierende neurologische Störungen, die mindestens 30 Tage nach Beginn des vorherigen Ereignisses auftraten, mindestens 24 Stunden anhielten und ohne Fieber oder Infektion verliefen. Ein neurologisches Ereignis wurde nur dann als Schub gewertet, wenn es mit einem Anstieg eines Punktwertes auf der EDSS-Skala oder den funktionellen Systemskalen einherging – beurteilt durch den verblindeten, beurteilenden Arzt – der für die beschriebenen Symptomen angemessen war.</p>
Bornstein	<p>Schubdefinition:</p> <p>Ein Schub war definiert als schnelles Auftreten neuer Symptome oder Verschlechterung vorbestehender Symptome für eine Dauer von 48 Stunden oder länger. Ein Ereignis wurde nur dann als Schub gewertet, wenn die Symptome des Patienten von beobachteten objektiven</p>

⁴⁶ Für den MTC wurden die jährlichen Schubraten grundsätzlich wie folgt berechnet: Gesamtzahl Schübe / Personenjahre.

Studie	Operationalisierung ⁴⁶
	<p>Veränderungen bei der neurologischen Untersuchung begleitet waren, die einen Anstieg des Punktwerts für eine von acht funktionellen Gruppen der Kurtzke-Skala um mindestens 1 Stufe beinhalteten. Sensorische Symptome, die nicht von objektiven Befunden oder einer vorübergehenden neurologischen Verschlechterung begleitet waren, wurden nicht als Schub gewertet.</p> <p>Die jährliche Schubrate wurde wie folgt berechnet: Gesamtzahl Schübe / Personenjahre (siehe Abbildung 1 in zugehöriger Publikation).</p>
Calabrese	keine Schubdefinition vorhanden
Copolymer 1 MS	<p>Schubdefinition:</p> <p>Ein Schub war definiert als Auftreten oder erneutes Auftreten einer oder mehrerer neurologischer Störungen, die über mindestens 48 Stunden anhielten und denen unmittelbar eine Phase der relativen Stabilität oder Verbesserung des neurologischen Zustands von einer Dauer von mindestens 30 Tagen vorausgegangen war. Zur Bestätigung eines Schubes wurde eine objektive Veränderung bei der neurologischen Untersuchung verwendet, die einem Anstieg um \geq 0,5 EDSS-Punkten, 2 Punkten bei einem der sieben funktionellen Systeme oder 1 Punkt bei zwei oder mehr funktionellen Systemen entsprach .</p>
Etemadifar	<p>Schubdefinition:</p> <p>Ein akuter Schub war definiert als Auftreten eines neuen neurologischen Symptoms oder starke Verschlechterung eines vorbestehenden Symptoms, das/die über mindestens 24 Stunden anhielt und zu einer Verschlechterung des EDSS-Scores um 1 Punkt führte.</p> <p>Die jährliche Schubrate wurde wie folgt berechnet: Gesamtzahl Schübe / Personenjahre (imputiert als [Studiendauer in Jahren*Anzahl Patienten, die die Studie beendeten] + [1/2 Studiendauer in Jahren*Anzahl Patienten „lost to follow up“]).</p>
EVIDENCE	<p>Schubdefinition:</p> <p>Ein Schub war definiert als neues Symptom oder Verschlechterung eines alten Symptoms mit dazu passendem objektivem Befund bei der neurologischen Untersuchung durch den verblindeten Beurteiler, das/die mindestens 24 Stunden anhielt, ohne Fieber verlief und auf einen Zeitraum der klinischen Stabilität oder Besserung von mindestens 30 Tagen folgte. Ein objektiver Befund war definiert als eine Anomalie bei der Untersuchung, die im Einklang mit dem beschriebenen neurologischen Symptom stand. Ein Schub wurde nur dann dokumentiert, wenn der verblindete Beurteiler neue Befunde beschrieb, die im Einklang mit den berichteten Symptomen des Patienten standen und wenn der behandelnde Arzt die Möglichkeit eines PseudoSchubes ausgeschlossen hatte.</p>
IFNB MS	<p>Schubdefinition:</p> <p>Ein Schub war definiert als neues Symptom oder Verschlechterung eines alten Symptoms, das/die auf die MS zurückführbar war, von einer dazu passenden neuen neurologischen Störung begleitet war, über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden anhielt, ohne Fieber verlief und auf eine Phase der Stabilität oder Besserung einer Dauer von mindestens 30 Tagen folgte. Die Dokumentation eines Schubes setzt voraus, dass der Prüfarzt der Ansicht war, dass mindestens eine neue MS-Läsion vorlag oder eine alte sich vergrößert hatte.</p>
INCOMIN	<p>Schubdefinition:</p> <p>Schübe waren definiert als neue Symptome oder Verschlechterung alter Symptome mit einer objektiven Änderung des Punktwerts auf der Kurtzke-Skala zu funktionellen Systemen um mindestens 1 Punkt, die mindestens 24 Stunden andauerte(n), ohne Fieber verlief(en) und auf eine Phase der klinischen Stabilität oder Besserung von mindestens 30 Tagen folgte(en).</p>
MSCRG	<p>Schubdefinition:</p> <p>Schübe im Studienverlauf waren definiert als neue neurologische Symptome oder Verschlechterung bestehender neurologischer Symptome, die über mindestens 48 Stunden anhielt(en), bei einem Patienten, der in den vorangegangenen 30 Tagen neurologisch stabil war oder eine Besserung gezeigt hatte, begleitet von einer objektiven Änderung bei der</p>

Studie	Operationalisierung ⁴⁶
	neurologischen Untersuchung (Verschlechterung auf der EDSS-Skala um 0,5 Punkte oder Verschlechterung des Punktwerts für das pyramidale, zerebellare, den Hirnstamm betreffende oder visuelle funktionelle System um mindestens 1,0 Punkte).
PRISMS	<p>Schubdefinition: Ein Schub war gemäß Schumacher et al. definiert als neues Symptom oder Verschlechterung eines alten Symptoms, das/die auf die MS zurückführbar war, von einer dazu passenden neurologischen Anomalie oder fokalen neurologischen Funktionsstörung begleitet war, über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden anhielt, ohne Fieber verlief und auf eine Phase der Stabilität oder Besserung einer Dauer von mindestens 30 Tagen folgte.</p> <p>Die Gesamtzahl der Schübe wurde über die mittlere Anzahl der Schübe pro Patient imputiert. Die Personenjahre wurden imputiert als (Studiendauer in Jahren*Anzahl Patienten, die die Studie beendeten) + (1/2 Studiendauer in Jahren*Anzahl Patienten „lost to follow up“).</p>
REGARD	<p>Schubdefinition: Ein qualifizierender Schub war definiert als neue oder sich verschlechternde neurologische Symptome ohne Fieber, die über 48 Stunden oder länger anhielten und von einer Änderung des KFS-Scores begleitet waren.</p>

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Jährliche Schubrate“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BECOME	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig
BEYOND	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig
Bornstein	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig
Calabrese	hoch	unklar	unklar	ja	nein	hoch
Copolymer 1 MS	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig
Etemadifar	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
EVIDENCE	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig
IFNB MS	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig
INCOMIN	hoch	nein	Ja	ja	ja	hoch
MSCRG	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig
PRISMS	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig
REGARD	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ für alle Studien (außer INCOMIN und Calabrese) als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in allen Fällen als „niedrig“ eingestuft wurde, jeweils der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde (außer Etemadifar) und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial

beeinflussende Faktoren gab. Das Verzerrungspotential für die Studie Etemadifar wurde trotzdem auf Ebene dieses Endpunkts als niedrig eingestuft, da für die Studie grundsätzlich keine ITT-Population definiert wurde und alle randomisierten Patienten ausgewertet wurden.

Für die Studien INCOMIN und Calabrese wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch eingestuft, da das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft wurde. Die diesbezügliche potenzielle Verzerrung der Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeitsendpunkte dürfte aber marginal sein, da klinische Ergebnisse konsistent mit den MRT-Ergebnissen waren. Die MRT-Ergebnisse wurden durch einen Neuroradiologen verifiziert, der bzgl. der Studienmedikation und Charakteristika der Patienten verblindet war.

In der Studie Calabrese werden nur Per-Protokoll-Ergebnisse berichtet.

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

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Jährliche Schubrate“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie					Behandlungsunterschied					
	N ^a	Adjustierte jährliche Schubrate	95%-Konfidenzintervall	Auswertungsart und -kollektiv:	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
BECOME										
IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	36	0,37			ITT					0,68
GA, 20 mg, s.c.	39	0,33			ITT					
BEYOND										
IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	897	0,36			ITT					0,79
GA, 20 mg, s.c.	448	0,34			ITT					
Bornstein										
GA, 20 mg, s.c.	25	0,34			ITT					
Placebo	25	1,38			ITT					
Calabrese										
IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	55	0,40			ITT					
IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	55	0,50			ITT					
GA, 20 mg, s.c.	55	0,50			ITT					
Copolymer 1 MS										
GA, 20 mg, s.c.	125	0,59			ITT					
Placebo	126	0,84			ITT					

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

Studie					Behandlungsunterschied						
	N ^a	Adjustierte jährliche Schubrate	95%-Konfidenzintervall	Auswertungsart und -kollektiv:	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert		
Etemadifar											
IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	30	1,08			ITT						
IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	30	0,95			ITT						
IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	30	1,10			ITT						
EVIDENCE⁴⁷											
IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	338	0,64			ITT						
IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	339	0,54			ITT						
IFNB MS											
IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	124	0,84			ITT						
Placebo	123	1,27			ITT						
INCOMIN											
IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	92	0,70			ITT						
IFN β -1b, 250 μ g,	96	0,50			ITT	SMD	-0,31		-0,6	-0,02	0,03

⁴⁷ Die Angaben unterscheiden sich von denen in den Publikationen, da die jährliche Schubrate zwecks Vergleichbarkeit eigens für den MTC berechnet wurde: Gesamtzahl Schübe / Personenjahre

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

Studie					Behandlungsunterschied						
	N ^a	Adjustierte jährliche Schubrate	95%-Konfidenzintervall		Auswertungsart und -kollektiv:	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
s.c.											
MSCRG⁴⁸											
IFN β-1a, 30 µg, i.m.	158	0,61			ITT						
Placebo	143	0,90			ITT						0,002
PRISMS											
Placebo	187	1,32			ITT						
IFN β-1a, 22 µg, s.c.	189	0,94			ITT						
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	184	0,88			ITT						
REGARD											
GA, 20 mg, s.c.	378	0,29			ITT						
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	386	0,30			ITT						0,828

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

GA: Glatirameracetat; IFN β: Interferon β; i.m.: intramuskulär; s.c. subkutan; SE: Standardfehler

⁴⁸ Die Angaben zur jährlichen Schubrate beziehen sich auf diejenigen Patienten, die zuerst mindestens 104 Wochen der Studie durchlaufen haben

Homogenität der Ergebnisse

Die Heterogenität der Ergebnisse wurde grundsätzlich mithilfe mehrerer uni- und multivariater Analysen überprüft. Die Kovariaten „Publikationsjahr“ und „Schübe im vorangegangenen Jahr“ korrelierten dabei statistisch signifikant mit dem Endpunkt „Jährliche Schubrate“ als Behandlungseffekt, hatten aber keine Auswirkung auf das numerische Ergebnis des MTC für den betrachteten Endpunkt.

Die Kovariaten „Studiendauer“, „mittleres Alter“, „Krankheitsdauer“, „Anteil weiblicher Patienten“ und „EDSS-Wert zu Studienbeginn“ korrelierten statistisch nicht signifikant mit dem Endpunkt „Jährliche Schubrate“ als Behandlungseffekt.

Weitere Details sind dem entsprechenden beigefügten Dokument zu entnehmen [41].

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-95: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“

Effektmaß	Effektschätzer	95%-Konfidenzintervall	Ergebnis statistisch signifikant
Annualized Relapse Rate Ratio	0,796	0,653-0,970	ja

Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Jährliche Schubrate“ eine Überlegenheit von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. Das Ergebnis war statistisch signifikant.

Konsistenzprüfung

Tabelle 4-96: Vergleich der Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“

Intervention	Komparator	Direkter Vergleich		Indirekter Vergleich	
		Effektmaß	Effektschätzer (95%-KI)	Effektmaß	Effektschätzer (95%-KI)
DMF BID	Placebo	Annualized Relapse Rate Ratio	0,55 (0,47-0,64)	Annualized Relapse Rate Ratio	0,53 (0,45-0,62)
DMF BID	GA, 20 mg, s.c.	Annualized Relapse Rate Ratio	0,78 (0,61-1,00)	Annualized Relapse Rate Ratio	0,82 (0,68-0,98)

Die Effektmaße und Konfidenzintervalle aus dem direkten und dem indirekten Vergleich von DMF vs. Placebo sind für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ mit Schüben in Größenordnung und Richtung konsistent.

Ebenso sind die Effektmaße und Konfidenzintervalle aus dem direkten und dem indirekten Vergleich von DMF vs. GA für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ in Größenordnung und Richtung konsistent.

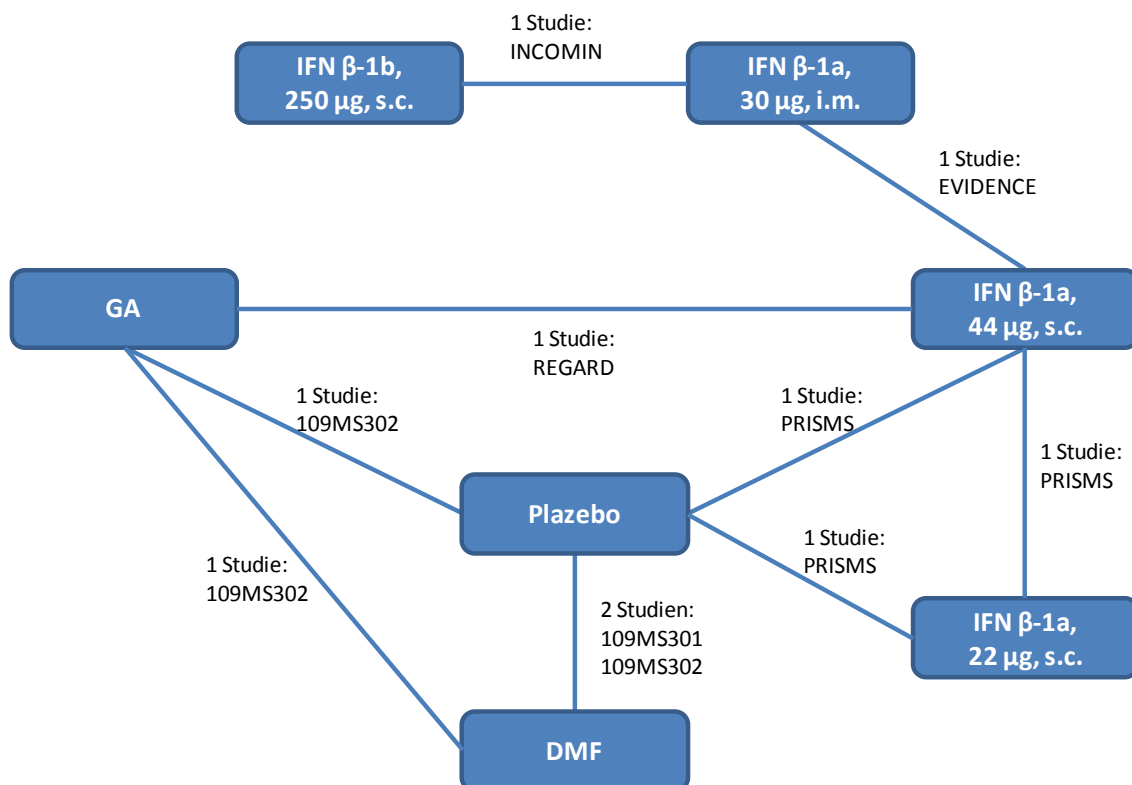
Die Ergebnisse scheinen aufgrund der mit dem MS-Register vergleichbaren Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zudem ist die Feststellung eines Schubes nicht nur für die vorgelegten Studien relevant sondern würde im klinischen Alltag genauso erhoben.

4.3.2.1.3.3 Steroidbehandelte Schübe – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	DMF	IFN β -1a, 22 μ g, s.c.	IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	GA	Placebo
1	109MS301	•						•
1	109MS302	•					•	•
1	EVIDENCE			•	•			
1	INCOMIN					•		
1	PRISMS		•	•				•
1	REGARD			•			•	

Abbildung 61: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Steroidbehandelte Schübe“



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 „Steroidbehandelte Schübe“

Studie	Operationalisierung ⁴⁹
EVIDENCE	Schübe, die mit Steroiden behandelt wurden
INCOMIN	Schübe, die mit Steroiden behandelt wurden
PRISMS	Schübe, die mit Steroiden behandelt wurden Die Gesamtzahl der Schübe wurde über die mittlere Anzahl der Schübe pro Patient imputiert. Die Personenjahre wurden imputiert als (Studiendauer in Jahren*Anzahl Patienten, die die Studie beendeten) + (1/2 Studiendauer in Jahren*Anzahl Patienten „lost to follow up“).
REGARD	Schübe, die mit Steroiden behandelt wurden

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Steroidbehandelte Schübe“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EVIDENCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
INCOMIN	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
PRISMS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Steroidbehandelte Schübe“ für alle Studien (außer INCOMIN) als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in allen Fällen als „niedrig“ eingestuft wurde, jeweils der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Für die Studie INCOMIN wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch eingestuft, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft wurde. Die diesbezügliche potenzielle Verzerrung der Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeitsempunkte dürfte aber marginal sein, da klinische Ergebnisse konsistent mit den MRT-Ergebnissen waren. Die MRT-Ergebnisse wurden durch einen Neuroradiologen verifiziert, der bzgl. der Studienmedikation und Charakteristika der Patienten verblindet war.

⁴⁹ Für den MTC wurden die jährlichen Schubraten grundsätzlich wie folgt berechnet: Gesamtzahl Schübe / Personenjahre.

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

Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Steroidbehandelte Schübe“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie					Behandlungsunterschied					
	N ^a	Adjustierte jährliche Rate steroidbehandelter Schübe	95%-Konfidenzintervall	Auswertungsart und -kollektiv:	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
EVIDENCE										
IFN β-1a, 30 µg, i.m.	338	0,28			ITT					
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	339	0,19			ITT					0,009
INCOMIN										
IFN β-1a, 30 µg, i.m.	92	0,50			ITT					
IFN β-1b, 250 µg, s.c.	96	0,38			ITT					
PRISMS										
IFN β-1a, 22 µg, s.c.	189	0,50			ITT					
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	184	0,38			ITT					
Placebo	187	0,71			ITT					
REGARD										
GA, 20 mg, s.c.	378	0,17			ITT					
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	386	0,19			ITT					0,386

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

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

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

GA: Glatirameracetat; IFN β : Interferon β ; i.m.: intramuskulär; s.c. subkutan; SE: Standardfehler

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-101: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Steroidbehandelte Schübe“

Effektmaß	Effektschätzer	95%-Konfidenzintervall	Ergebnis statistisch signifikant
Annualized Relapse Rate Ratio	0,877	0,540-1,425	nein

Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Steroidbehandelte Schübe“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c.

Konsistenzprüfung

Tabelle 4-102: Vergleich der Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Steroidbehandelte Schübe“

Intervention	Komparator	Direkter Vergleich		Indirekter Vergleich	
		Effektmaß	Effektschätzer (95%-KI)	Effektmaß	Effektschätzer (95%-KI)
DMF BID	Placebo	Annualized Relapse Rate Ratio	0,55 (0,46-0,65)	Annualized Relapse Rate Ratio	0,53 (0,37-0,75)
DMF BID	GA, 20 mg, s.c.	Annualized Relapse Rate Ratio	0,77 (0,60-0,99)	Annualized Relapse Rate Ratio	0,82 (0,52-1,29)

Die Effektmaße und Konfidenzintervalle aus dem direkten und dem indirekten Vergleich von DMF vs. Placebo sind für den Endpunkt „Steroidbehandelte Schübe“ in Größenordnung und Richtung konsistent.

Ebenso sind die Effektmaße und Konfidenzintervalle aus dem direkten und dem indirekten Vergleich von DMF vs. GA für den Endpunkt „Steroidbehandelte Schübe“ in Größenordnung und Richtung konsistent.

Die Ergebnisse scheinen aufgrund der mit dem MS-Register vergleichbaren Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Häufigkeit, mit der ein Schub aufgrund seiner Schwere mit Steroiden behandelt werden muss, ist auch im klinischen Alltag relevant.

4.3.2.1.3.4 Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	DMF	IFN β-1a, 22 µg, s.c.	IFN β-1a, 44 µg, s.c.	IFN β-1a, 30 µg, i.m.	IFN β-1b, 250 µg, s.c.	GA	Placebo
1	109MS301	•						•
1	109MS302	•					•	•
1	BEYOND					•	•	
2	Bornstein Copolymer 1 MS						• •	• •
1	PRISMS		•	•				•

Abbildung 62: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“

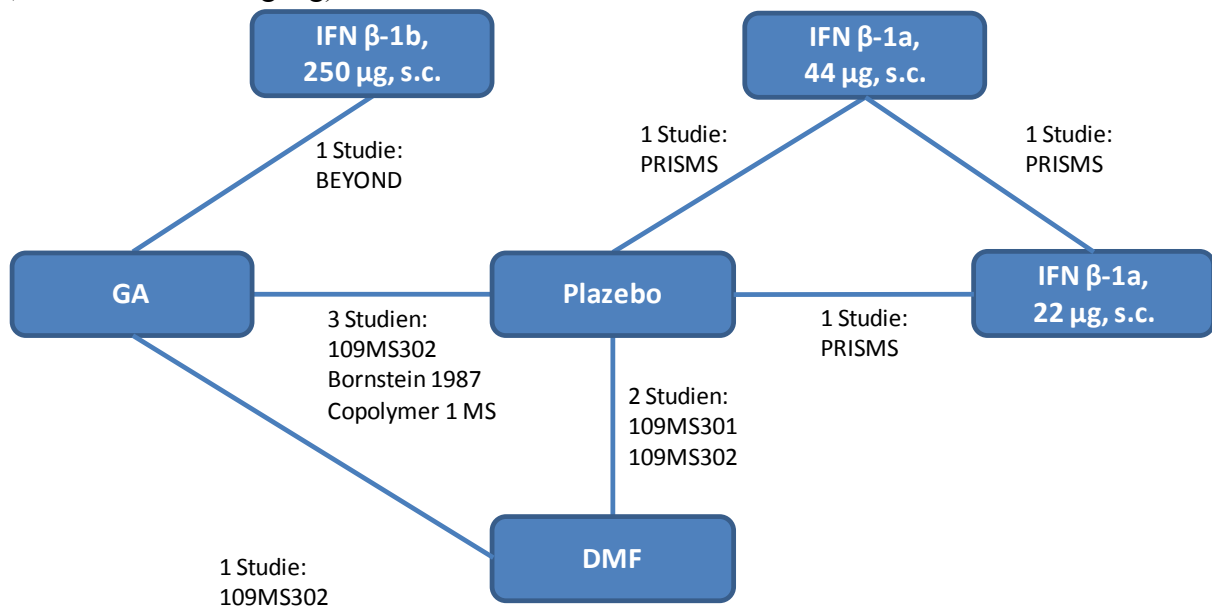


Tabelle 4-104: Operationalisierung von „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“

Studie	Operationalisierung
BEYOND	Eine Progression auf der EDSS-Skala war definiert als Änderung des Punktwerts um mindestens 1 Punkt, die mindestens 3 Monate anhielt
Bornstein	Eine Progression war definiert als Zunahme des Kurtzke-Scores um mindestens eine Einheit, die mindestens 3 Monate anhielt.
Copolymer 1 MS	Eine anhaltende Krankheitsprogression war definiert als Zunahme des EDSS-Werts um mindestens einen Punkt, die mindestens drei Monate anhielt.
PRISMS	Eine Progression war definiert als Zunahme des EDSS-Werts um mindestens einen Punkt, die mindestens drei Monate anhielt.

Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEYOND	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Bornstein	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Copolymer 1 MS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRISMS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ für alle Studien als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in allen Fällen als „niedrig“ eingestuft wurde, jeweils der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie							Behandlungsunterschied				
	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in %	Zeit bis zur Behinderungsprogression (in Wochen) ^d	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
BEYOND											
GA, 20 mg, s.c.	448	90	20 %			ITT					0,68
IFN β-1b, 250 µg, s.c.	897	188	21 %			ITT					
Bornstein											
GA, 20 mg, s.c.	25	5	20 %			ITT					
Placebo	25	11	44 %			ITT					
Copolymer 1 MS											
GA, 20 mg, s.c.	125	27	22 %			ITT					
Placebo	126	31	25 %			ITT					
PRISMS											
IFN β-1a, 22 µg, s.c.	189	49	26 %		74	ITT					
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	184	47	26 %		85,2	ITT					
Placebo	187	68	36 %		47,6	ITT					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
 leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

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

GA: Glatirameracetat; IFN β : Interferon β ; ITT: intention-to-treat; s.c. subkutan; SE: Standardfehler

Homogenität der Ergebnisse

Die Heterogenität der Ergebnisse wurde grundsätzlich mithilfe mehrerer uni- und multivariater Analysen überprüft. Keine der untersuchten Kovariaten („Publikationsjahr“, „Studiendauer“, „mittleres Alter“, „Krankheitsdauer“, „Anteil weiblicher Patienten“, „Schübe im vorangegangenen Jahr“, „EDSS-Wert zu Studienbeginn“) korrelierte dabei statistisch signifikant mit dem Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ als Behandlungseffekt. Weitere Details sind dem entsprechenden beigefügten Dokument zu entnehmen [41].

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-107: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“

Effektmaß	Effektschätzer	95%-Konfidenzintervall	Ergebnis statistisch signifikant
Risk Ratio	0,905	0,486-1,686	nein
Odds Ratio	0,948	0,414 – 2,171	nein
Absolute Risikoreduktion	0,023	-0,129 – 0,176	nein

Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c.

Konsistenzprüfung

Tabelle 4-108: Vergleich der Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“

Intervention	Komparator	Direkter Vergleich		Indirekter Vergleich	
		Effektmaß	Effektschätzer (95%-KI)	Effektmaß	Effektschätzer (95%-KI)
DMF BID	Placebo	Risk Ratio	0,69 (0,54-0,87)	Risk Ratio	0,66 (0,45-0,96)
DMF BID	GA 20 mg, s.c.	Risk Ratio	0,83 (0,56-1,23)	Risk Ratio	0,81 (0,50-1,31)

Die Effektmaße und Konfidenzintervalle aus dem direkten und dem indirekten Vergleich von DMF vs. Placebo sind für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ in Größenordnung und Richtung konsistent.

Ebenso sind die Effektmaße und Konfidenzintervalle aus dem direkten und dem indirekten Vergleich von DMF vs. GA für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ in Größenordnung und Richtung konsistent.

Die Ergebnisse scheinen aufgrund der mit dem MS-Register vergleichbaren Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Der EDSS ist auch in Deutschland ein gebräuchliches Maß zur Angabe des Schweregrades der Behinderung bei MS-Patienten und wird im klinischen Alltag routinemäßig erhoben.

4.3.2.1.3.5 Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung) – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	DMF	IFN β-1a, 22 µg, s.c.	IFN β-1a, 44 µg, s.c.	IFN β-1a, 30 µg, i.m.	IFN β-1b, 250 µg, s.c.	GA	Placebo
1	109MS301	•						•
1	109MS302	•					•	•
1	BECOME					•	•	
1	INCOMIN				•	•		
1	MSCRG				•			•
1	REGARD			•			•	

Abbildung 63: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“

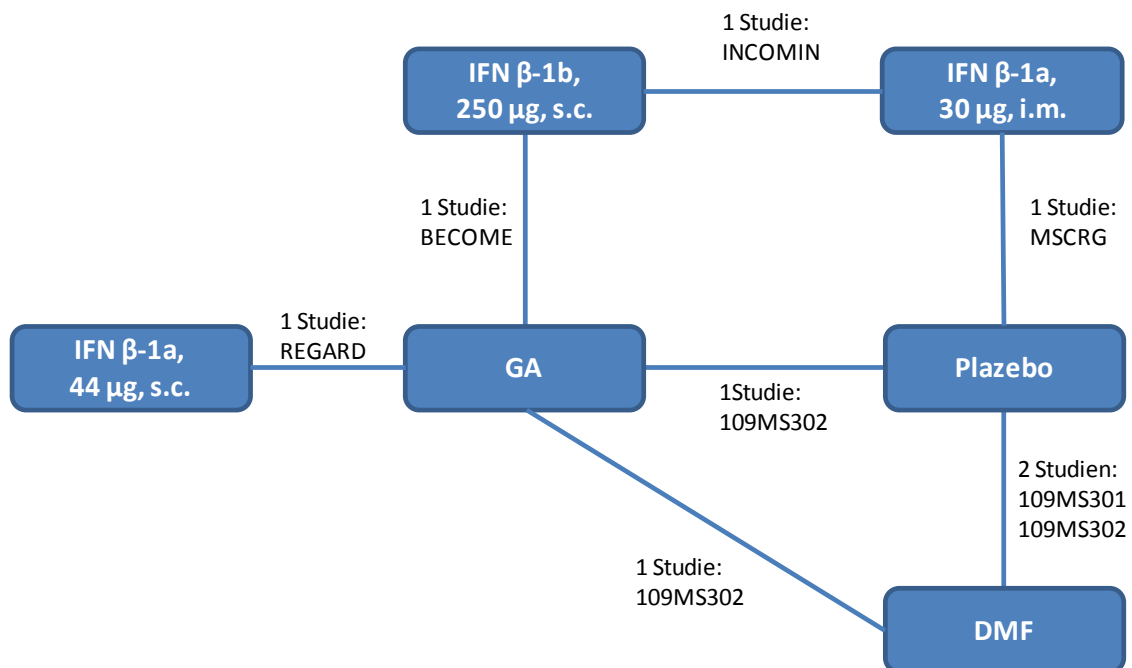


Tabelle 4-110: Operationalisierung von „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“

Studie	Operationalisierung
BECOME	Eine Progression war definiert als ein bestätigter Anstieg auf der EDSS-Skala um mind. 1 Punkt nach 6 Monaten.
INCOMIN	Eine Progression war definiert als ein bestätigter Anstieg auf der EDSS-Skala um mind. 1 Punkt nach 6 Monaten.
MSCRG	Eine Progression war definiert als ein bestätigter Anstieg auf der EDSS-Skala um mind. 1 Punkt nach 6 Monaten.
REGARD	Eine Progression war definiert als ein bestätigter Anstieg auf der EDSS-Skala nach 6 Monaten <ul style="list-style-type: none"> um mind. 1,5 Punkte, bei einem EDSS-Wert zu Studienbeginn von 0 um mind. 1,0 Punkte, bei einem EDSS-Wert zu Studienbeginn von 0,5-4,5 um mind. 0,5 Punkte, bei einem EDSS-Wert zu Studienbeginn von mind. 5,0

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BECOME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
INCOMIN	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
MSCRG	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ für alle Studien als „niedrig“ bewertet (Ausnahme INCOMIN), da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in allen Fällen als „niedrig“ eingestuft wurde, jeweils der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Für die Studie INCOMIN wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch eingestuft, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft wurde. Die diesbezügliche potenzielle Verzerrung der Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeitsendpunkte dürfte aber marginal sein, da klinische Ergebnisse konsistent mit den MRT-Ergebnissen waren. Die MRT-Ergebnisse wurden durch einen Neuroradiologen verifiziert, der bzgl. der Studienmedikation und Charakteristika der Patienten verblindet war.

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

Tabelle 4-112: Ergebnisse für „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie							Behandlungsunterschied					
	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis in %	geschätzter Anteil Patienten mit Ereignis in %	Zeit bis zur Behinderungsprogression (in Wochen) ^d	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
BECOME												
GA, 20 mg, s.c.	39	6	15 %			ITT						
IFN β-1b, 250 µg, s.c.	36	4	11 %			ITT						
INCOMIN												
IFN β-1a, 30 µg, i.m.	92	28	30 %			ITT						
IFN β-1b, 250 µg, s.c.	96	13	13 %			ITT	RR	0,44		0,25	0,80	0,005
MSCRG												
IFN β-1a, 30 µg, i.m.	158	35	22 %			ITT						
Placebo	143	50	35 %			ITT						
REGARD												
GA, 20 mg, s.c.	378	33	9 %			ITT						
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	386	45	12 %			ITT						0,117

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

GA: Glatirameracetat; IFN β: Interferon β; ITT: intention-to-treat; i.m.: intramuskulär; s.c. subkutan; SE: Standardfehler

Homogenität der Ergebnisse

Die Heterogenität der Ergebnisse wurde grundsätzlich mithilfe mehrerer uni- und multivariater Analysen überprüft. Keine der untersuchten Kovariaten („Publikationsjahr“, „Studiendauer“, „mittleres Alter“, „Krankheitsdauer“, „Anteil weiblicher Patienten“, „Schübe im vorangegangenen Jahr“, „EDSS-Wert zu Studienbeginn“) korrelierte dabei statistisch signifikant mit dem Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ als Behandlungseffekt. Weitere Details sind dem entsprechenden beigefügten Dokument zu entnehmen [41].

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-113: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“

Effektmaß	Effektschätzer	95%-Konfidenzintervall	Ergebnis statistisch signifikant
Risk Ratio	0,661	0,187-2,335	nein
Odds Ratio	0,624	0,152 – 2,557	nein
Absolute Risikoreduktion	-0,047	-0,171 – 0,076	nein

Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c.

Konsistenzprüfung

Tabelle 4-114: Vergleich der Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“

Intervention	Komparator	Direkter Vergleich		Indirekter Vergleich	
		Effektmaß	Effektschätzer (95%-KI)	Effektmaß	Effektschätzer (95%-KI)
DMF BID	Placebo	Risk Ratio	0,71 (0,53-0,95)	Risk Ratio	0,68 (0,36-1,28)
DMF BID	GA 20 mg, s.c.	Risk Ratio	0,70 (0,43-1,16)	Risk Ratio	0,85 (0,34-2,10)

Die Effektmaße und Konfidenzintervalle aus dem direkten und dem indirekten Vergleich von DMF vs. Placebo sind für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ in Größenordnung und Richtung konsistent.

Ebenso sind die Effektmaße und Konfidenzintervalle aus dem direkten und dem indirekten Vergleich von DMF vs. GA für den Endpunkt „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ in Größenordnung und Richtung konsistent.

Die Ergebnisse scheinen aufgrund der mit dem MS-Register vergleichbaren Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Der EDSS ist auch in Deutschland ein gebräuchliches Maß zur Angabe des Schweregrades der Behinderung bei MS-Patienten und wird im klinischen Alltag routinemäßig erhoben.

4.3.2.1.3.6 Gesamtrate Todesfälle – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-115: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	DMF	IFN β-1a, 22 µg, s.c.	IFN β-1a, 44 µg, s.c.	IFN β-1a, 30 µg, i.m.	IFN β-1b, 250 µg, s.c.	GA	Placebo
1	109MS301	•						•
1	109MS302	•					•	•
1	BEYOND					•	•	
1	EVIDENCE			•	•			
1	PRISMS		•	•				•

Abbildung 64: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Gesamtrate Todesfälle“

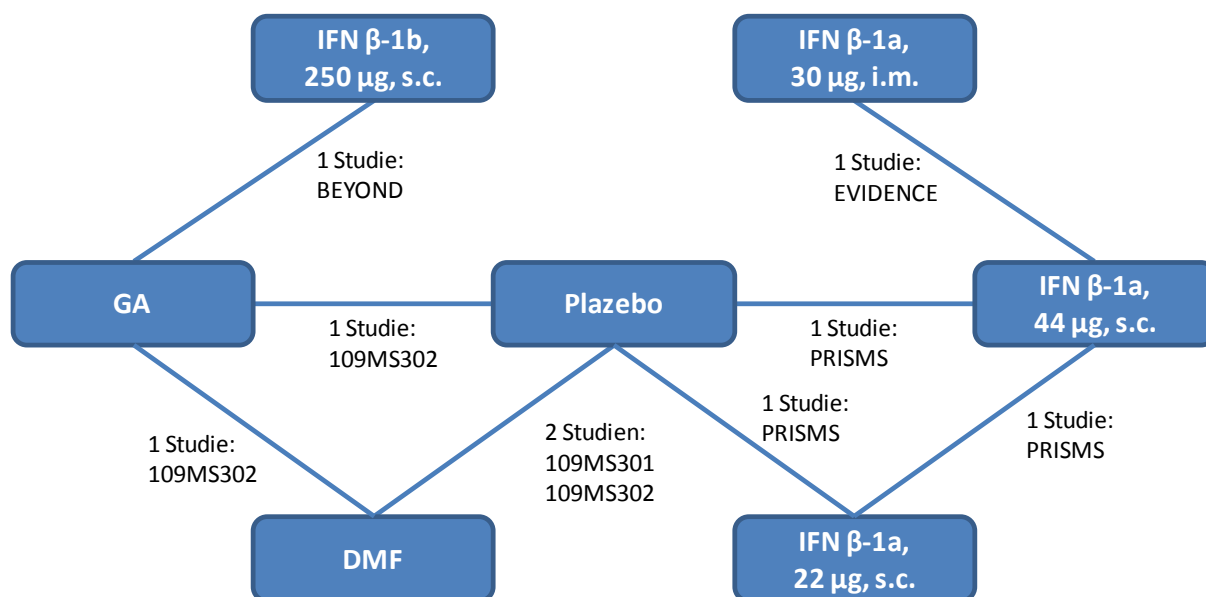


Tabelle 4-116: Operationalisierung von „Gesamtrate Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
BEYOND	Anzahl der Todesfälle
EVIDENCE	Anzahl der Todesfälle
PRISMS	Anzahl der Todesfälle

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtrate Todesfälle“ in RCT für indirekte Vergleiche

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtrate Todesfälle“ für alle Studien als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle für diesen Endpunkt betrachteten Studien als „niedrig“ eingestuft wurde, jeweils der Endpunkterheber verblindet war (außer BEYOND), das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab. Das Verzerrungspotenzial für die Studie BEYOND wurde auf Ebene dieses Endpunkts trotzdem als niedrig bewertet, da die Verblindung nicht relevant für die Erfassung der Todesfälle ist.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für „Gesamtrate Todesfälle“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie					Behandlungsunterschied				
	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
BEYOND									
GA, 20 mg, s.c.	448	1	0,22 %	ITT					
IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	897	0	0,00 %	ITT					
EVIDENCE									
IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	338	0	0,00 %	ITT					
IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	339	1	0,29 %	ITT					
PRISMS									
IFN β -1a, 22 μ g, s.c.	189	1	0,53 %	ITT					
IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	184	0	0,00 %	ITT					
Placebo	187	1	0,53 %	ITT					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

GA: Glatirameracetat; IFN β : Interferon β ; ITT: intention-to-treat; i.m.: intramuskulär; s.c. subkutan; SE: Standardfehler

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-119: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Gesamtrate Todesfälle“

Effektmaß	Effektschätzer	95%-Konfidenzintervall	Ergebnis statistisch signifikant
Risk Ratio	0,361	0,049-2,646	nein
Odds Ratio	0,361	0,049 – 2,650	nein
Absolute Risikoreduktion	-0,002	-0,007 – 0,002	nein

Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Gesamtrate Todesfälle“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c.

Ein Test auf Heterogenität ist im Rahmen dieser MTC-Analyse für diesen Endpunkt nicht adäquat und wurde daher nicht durchgeführt. Da keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte wird auf eine Überprüfung der Konsistenz verzichtet.

4.3.2.1.3.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	DMF	IFN β-1a, 22 µg, s.c.	IFN β-1a, 44 µg, s.c.	IFN β-1a, 30 µg, i.m.	IFN β-1b, 250 µg, s.c.	GA	Placebo
1	109MS301	•						•
1	109MS302	•					•	•
1	REGARD			•			•	

Abbildung 65: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“

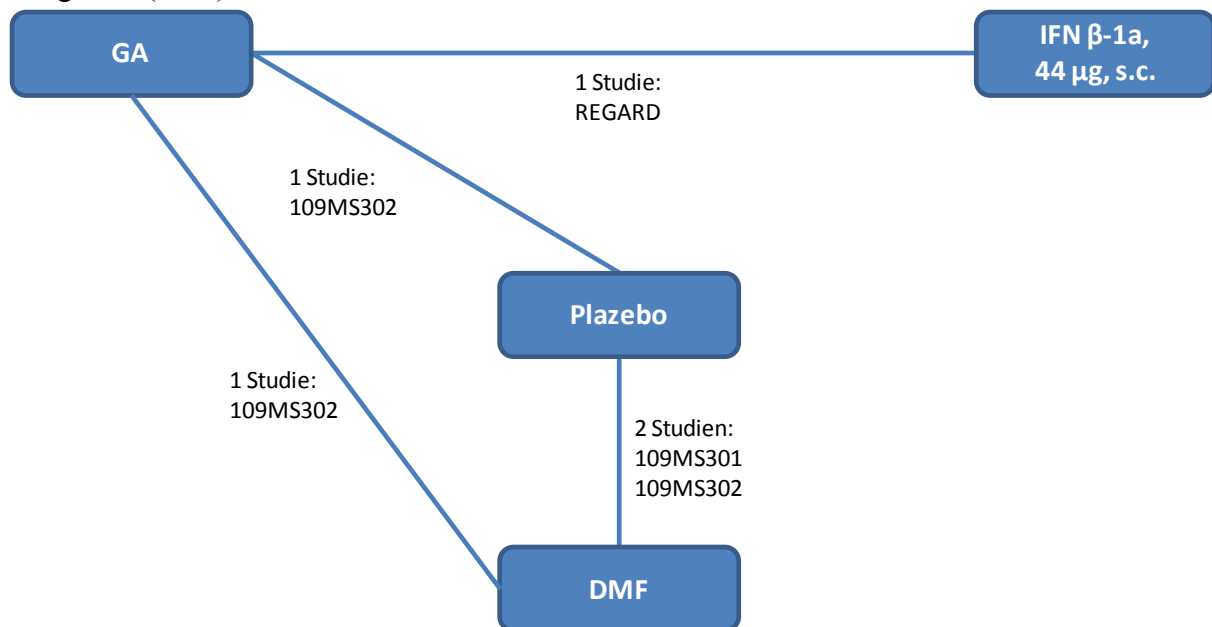


Tabelle 4-121: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“

Studie	Operationalisierung
REGARD	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ in RCT für indirekte Vergleiche

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SUE“ für diese Studie als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab. Es ist unklar, ob der Endpunkterheber verblindet war, jedoch wird der Einfluss auf das Ergebnis als irrelevant betrachtet.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie					Behandlungsunterschied				
	N ^a	Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
REGARD									
GA, 20 mg, s.c.	375	27	7 %	ITT					
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	381	29	8 %	ITT					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

GA: Glatirameracetat; IFN β: Interferon β; ITT: intention-to-treat; s.c. subkutan; SE: Standardfehler

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-124: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“

Effektmaß	Effektschätzer	95%-Konfidenzintervall	Ergebnis statistisch signifikant
Risk Ratio	1,093	0,030-39,851	nein
Odds Raio	1,108	0,020 – 61,905	nein
Absolute Risikoreduktion	0,013	-0,381 – 0,407	nein

Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ eine Tendenz zuungunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. die Aussagekraft ist allerdings aufgrund des großen Konfidenzintervalls eingeschränkt.

Die Ergebnisse sind aufgrund der mit dem MS-Register vergleichbaren Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Bei der Übertragung von SUE aus Studien wird die Häufigkeit aufgrund der Erhebungsbedingungen systematisch überschätzt, jedoch ist dies unvermeidbar im Rahmen eines RCT.

Ein Test auf Heterogenität ist im Rahmen dieser MTC-Analyse für diesen Endpunkt nicht adäquat und wurde daher nicht durchgeführt. Da keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte wird auf eine Überprüfung der Konsistenz verzichtet.

4.3.2.1.3.8 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-125: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	DMF	IFN β -1a, 22 μ g, s.c.	IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	GA	Placebo
1	109MS301	•						•
1	109MS302	•					•	•
1	BEYOND					•	•	
1	EVIDENCE			•	•			
1	INCOMIN				•	•		
1	MSCRG				•			•
1	PRISMS		•	•				•
1	REGARD			•			•	

Abbildung 66: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“

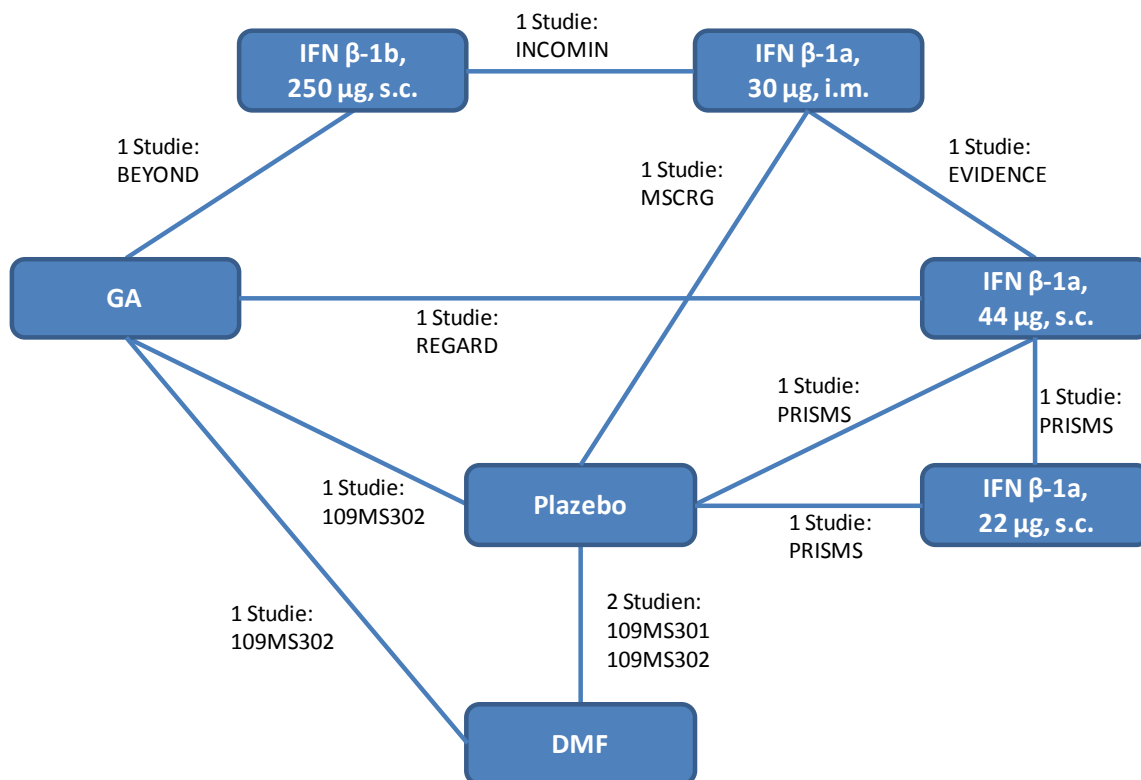


Tabelle 4-126: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
BEYOND	Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund UE
EVIDENCE	Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund UE
INCOMIN	Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund UE
MSCRG	Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund UE
PRISMS	Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund UE
REGARD	Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund UE

Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEYOND	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
EVIDENCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
INCOMIN	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
MSCRG	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRISMS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGARD	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ für alle Studien (außer INCOMIN) als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in allen Fällen als „niedrig“ eingestuft wurde, jeweils der Endpunkterheber verblindet war (außer BEYOND/REGARD), das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab. Das Verzerrungspotenzial für die Studien BEYOND und REGARD wurde auf Ebene dieses Endpunkts trotzdem als niedrig bewertet, da die Verblindung nicht relevant für die Erfassung der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ist.

Für die Studie INCOMIN wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch eingestuft, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft wurde.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie					Behandlungsunterschied				
	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
BEYOND									
GA 20 mg s.c.	448	8	2 %	ITT					
IFN β-1b, 250 µg, s.c.	897	13	1 %	ITT					
EVIDENCE									
IFN β-1a, 30 µg, i.m.	338	18	5 %	ITT					
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	339	19	6 %	ITT					
INCOMIN									
IFN β-1a, 30 µg, i.m.	92	1	1 %	ITT					
IFN β-1b, 250 µg, s.c.	96	5	5 %	ITT					0,015
MSCRG									
IFN β-1a, 30 µg, i.m.	158	7	4 %	ITT					
Placebo	143	2	1 %	ITT					
PRISMS									
IFN β-1a, 22 µg, s.c.	189	6	3 %	ITT					
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	184	9	5 %	ITT					

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

Studie					Behandlungsunterschied				
	N ^a	Anzahl Pa- tienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfi- denz- intervall	p- Wert
µg, s.c.									
Placebo	187	2	1 %	ITT					
REGARD									
GA, 20 mg, s.c.	378	19	5 %	ITT					
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	386	23	6 %	ITT					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

GA: Glatirameracetat; IFN β: Interferon β; ITT: intention-to-treat; i.m.: intramuskulär; s.c. subkutan; SE: Standardfehler

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-129: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Effektmaß	Effektschätzer	95%-Konfidenzintervall	Ergebnis statistisch signifikant
Risk Ratio	0,889	0,411-1,927	nein
Odds Ratio	0,896	0,391 – 2,05	nein
Absolute Risikoreduktion	0,006	-0,046 – 0,058	nein

Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c.

Die Ergebnisse sind aufgrund der mit dem MS-Register vergleichbaren Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Ein Test auf Heterogenität ist im Rahmen dieser MTC-Analyse für diesen Endpunkt nicht adäquat und wurde daher nicht durchgeführt. Da keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte wird auf eine Überprüfung der Konsistenz verzichtet.

4.3.2.1.3.9 Grippeähnliche Symptome – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-130: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	DMF	IFN β -1a, 22 μ g, s.c.	IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	GA	Placebo
1	109MS301	•						•
1	109MS302	•					•	•
1	BEYOND					•	•	
1	EVIDENCE			•	•			
1	IFNB MS					•		•
1	INCOMIN				•	•		
1	MSCRG				•			•
1	PRISMS		•	•				•
1	REGARD			•			•	

Abbildung 67: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Grippeähnliche Symptome“

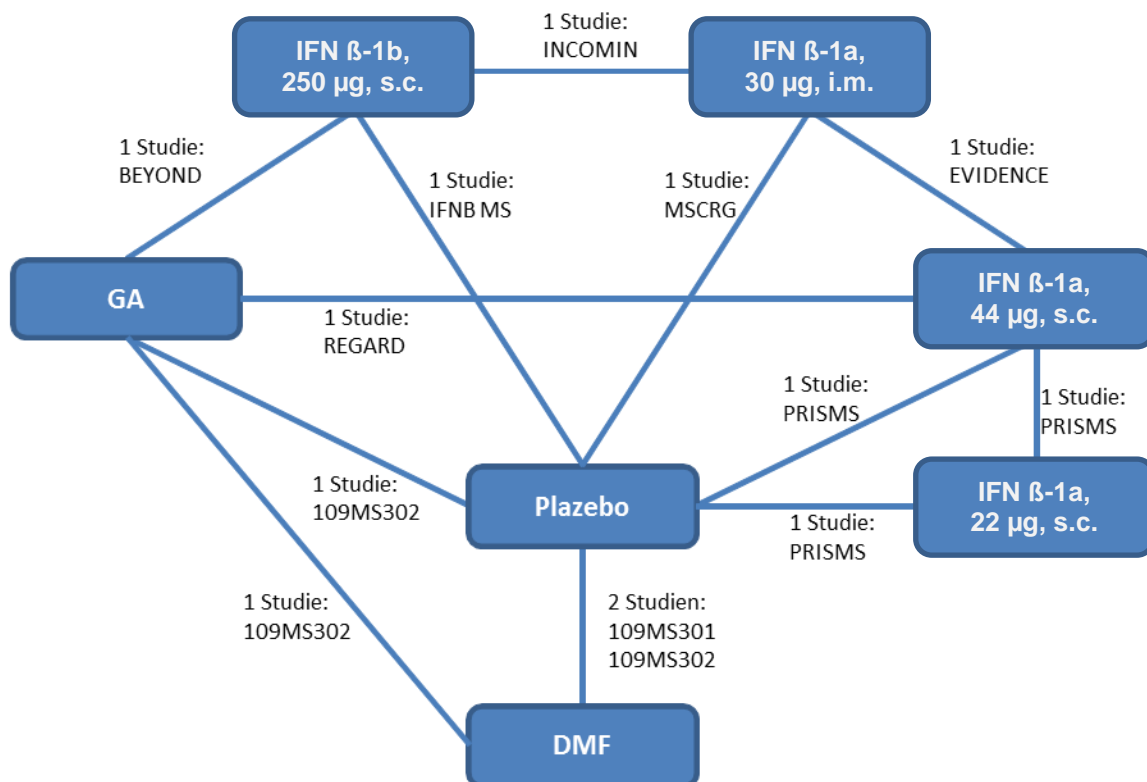


Tabelle 4-131: Operationalisierung von „Grippeähnliche Symptome“

Studie	Operationalisierung
BEYOND	Grippeähnliche Symptome im Rahmen der unerwünschten Ereignisse
EVIDENCE	Grippeähnliche Symptome im Rahmen der unerwünschten Ereignisse
IFNB MS	Grippeähnliche Symptome im Rahmen der unerwünschten Ereignisse
INCOMIN	Grippeähnliche Symptome im Rahmen der unerwünschten Ereignisse
MSCRG	Grippeähnliche Symptome im Rahmen der unerwünschten Ereignisse
PRISMS	Grippeähnliche Symptome im Rahmen der unerwünschten Ereignisse
REGARD	Grippeähnliche Symptome im Rahmen der unerwünschten Ereignisse

Hierzu gehören z. B. Muskelschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Asthenie, Kopfschmerzen und Übelkeit.

Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Grippeähnliche Symptome“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEYOND	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
EVIDENCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IFNB MS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
INCOMIN	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
MSCRG	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRISMS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGARD	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Grippeähnliche Symptome“ für alle Studien (außer INCOMIN) als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in allen Fällen als „niedrig“ eingestuft wurde, jeweils der Endpunkterheber verblindet war (außer BEYOND/REGARD), das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab. Das Verzerrungspotenzial für die Studien BEYOND und REGARD wurde auf Ebene dieses Endpunkts trotzdem als niedrig bewertet, da die Verblindung nicht relevant für die Erfassung der grippeähnlichen Symptome ist.

Für die Studie INCOMIN wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch eingestuft, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft wurde.

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

Tabelle 4-133: Ergebnisse für „Grippeähnliche Symptome“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie					Behandlungsunterschied				
	N ^a	Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
BEYOND									
GA, 20 mg, s.c.	445	108	24 %						
IFN β-1b, 250 µg, s.c.	888	527	59 %						<0,0001
EVIDENCE									
IFN β-1a, 30 µg, i.m.	337	179	53 %	ITT					0,031
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	339	153	45 %	ITT					
IFNB MS									
IFN β-1b, 250 µg, s.c.	96	55	57 %						
Placebo	79	45	57 %						
INCOMIN									
IFN β-1a, 30 µg, i.m.	88	68	76 %						0,9
IFN β-1b, 250 µg, s.c.	94	72	77 %						
MSCRG									
IFN β-1a, 30	158	96	61 %	ITT					<0,01

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

Studie					Behandlungsunterschied				
	N ^a	Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
µg, i.m.									
Placebo	143	57	40 %	ITT					
PRISMS									
IFN β-1a, 22 µg, s.c.	189	106	56 %	ITT					
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	184	109	59 %	ITT					
Placebo	187	95	51 %	ITT					
REGARD									
GA, 20 mg, s.c.	375	5	1 %	ITT					
IFN β-1a, 44 µg, s.c.	381	119	31 %	ITT					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

GA: Glatirameracetat; IFN β: Interferon β; ITT: intention-to-treat; i.m.: intramuskulär; s.c. subkutan; SE: Standardfehler

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-134: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. für den Endpunkt „Grippeähnliche Symptome“

Effektmaß	Effektschätzer	95%-Konfidenzintervall	Ergebnis statistisch signifikant
Risk Ratio	0,527	0,187-1,483	nein
Odds Ratio	0,368	0,121 – 1,122	nein
Absolute Risikoreduktion	-0,409	-0,742 – (-0,057)	ja

Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Grippeähnliche Symptome“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c.

Obwohl einerseits grippeähnliche Symptome unter DMF nur bei ca. 1 % der Patienten (Abbildung 22) auftreten und andererseits grippeähnliche Symptome eine typische Nebenwirkung einer IFN-Therapie darstellen, die 70 % der Patienten betrifft, ergab sich im indirekten Vergleich vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c. kein statistisch signifikanter Unterschied.

Dies ist auf die hohen Ereignisraten unter Placebo in den eingeschlossenen IFN-Studien zurückzuführen. So wurden z. B. in der PRISMS-Studie bei 51 % der Patienten der Placebo-Gruppe vs. 59 % der Patienten der Rebif[®]-Gruppe grippeähnliche Symptome während der Studie dokumentiert. Daraus ergibt sich ein relatives Risiko von 0,86 für Placebo vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c.

Gleichzeitig gibt die Fachinformation von Rebif[®]-44 an, dass „bei etwa 70 % der mit Rebif behandelten Patienten [...] innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn das typische durch Interferon hervorgerufene grippeähnliche Syndrom auf[tritt].“ [6]

Vermutlich haben IFN-unspezifische grippeähnliche Symptome z. B. aufgrund eines Infekts in der Placebo-Gruppe zur hohen Anzahl an grippeähnlichen Symptomen in den IFN-Studien und damit zu einem statistisch nicht signifikantem Ergebnis des MTC bzgl. dieses Endpunkts geführt.

In der Realität ist bei einer Behandlung mit DMF von bedeutsam weniger grippeähnlichen Symptomen im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. auszugehen.

Grippeähnliche Symptome wie Muskelschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Asthenie und Kopfschmerzen [87] sind für die betroffenen Patienten sehr belastend. Dementsprechend zählen sie zu den häufigsten Gründen für Therapieuntreue unter den Firstlinetherapien der RRMS im Allgemeinen und IFN β -1a, 44 μ g, s.c im Speziellen: So zeigte sich in einer internationalen Befragung von RRMS-Patienten, dass grippeähnliche Symptome zu den am häufigsten genannten Gründen für eine mangelnde Therapietreue zählen: Über alle Firstlinetherapien hinweg nannten ca. 13 % der befragten RRMS-Patienten die

grippeähnlichen Symptome als Grund für mangelnde Therapietreue. Unter den Patienten, die IFN β -1a, 44 μ g, s.c. erhielten, betrug der Anteil sogar ca. 17 % [88]. Die Vermeidung von grippeähnlichen Symptomen bei einer Behandlung mit DMF stellt daher einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil dar.

Diese Ergebnisse sind aufgrund der mit dem MS-Register vergleichbaren Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Ein Test auf Heterogenität ist im Rahmen dieser MTC-Analyse für diesen Endpunkt nicht adäquat und wurde daher nicht durchgeführt. Da keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte wird auf eine Überprüfung der Konsistenz verzichtet.

4.3.2.1.3.10 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 4.3.1.3.18.

Für die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. lagen keine relevanten Auswertungen zu Subgruppen vor, die für einen Vergleich mit den Subgruppen in den DMF-Studien (z. B. mit den Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „EDSS-Wert zu Studienbeginn“) geeignet wären. In einigen wenigen Fällen wurden Auswertungen zu Subgruppen berichtet, jedoch waren diese aufgrund unterschiedlicher Trennpunkte der Subgruppenmerkmale in den betrachteten Studien für den indirekten Vergleich nicht geeignet. Es handelte sich dabei z. B. um unterschiedliche Schwellenwerte bei der EDSS-Skala (3,5 in der PRISMS-Studie vs. 2,0 in den DMF-Studien) oder die Auswirkung der ethnischen Herkunft auf den Behandlungserfolg (EVIDENCE-Studie), wobei keine derartige Subgruppenanalyse in den DMF-Studien durchgeführt wurde.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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 4-135: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-136: 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 4-137: 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 4.3.1.3.18.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-138: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.18.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

In das Netzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich wurden 2 RCT zu DMF und 12 RCT zu IFN und GA eingeschlossen. Die eingeschlossenen Studien waren bzgl. Studiendesign, beobachteter Endpunkte und statistischer Methoden sowie Patientencharakteristika vergleichbar.

Für DMF zeigten sich verglichen mit der StandardFirstlinetherapie in RRMS IFN β -1a, 44 μ g, s.c. folgende Ergebnisse:

Schubbezogene Endpunkte:

- Anteil Patienten mit Schüben
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Anteils Patienten mit Schüben ein statistisch signifikanter Vorteil für DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Risk Ratio: 0,791 (95%-KI: 0,646-0,968; $p < 0,05$)).
- Jährliche Schubrate
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich der jährlichen Schubrate ein statistisch signifikanter Vorteil für DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Annualized Relapse Rate Ratio: 0,796; 95%-KI: 0,653-0,970; $p < 0,05$).
- Steroidbehandelte Schübe

- Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Steroidbehandelte Schübe“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Annualized Relapse Rate Ratio =0,877; 95%-KI: 0,540-1,425; $p>0,05$).

Behinderungsprogression:

- Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Risk Ratio=0,905; 95%-KI: 0,486-1,686; $p>0,05$).
- Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Risk Ratio=0,661; 95%-KI: 0,187-2,335; $p>0,05$).

Mortalität:

- Gesamtrate Todesfälle
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Gesamtrate Todesfälle“ bei insgesamt geringer Anzahl der Ereignisse eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Risk Ratio=0,361; 95%-KI: 0,049-2,646; $p>0,05$).

Nebenwirkungen:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind aufgrund des sehr breiten Konfidenzintervalls nicht aussagekräftig (Risk Ratio=1,093; 95%-KI: 0,030-39,851; $p>0,05$).
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Risk Ratio=0,889; 95%-KI: 0,411-1,927; $p>0,05$).
- Grippeähnliche Symptome

- Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Grippeähnliche Symptome“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Risk Ratio=0,527; 95%-KI: 0,187-1,483; $p>0,05$). Dieses Ergebnis ist auf die hohen Ereignisraten unter Placebo in den eingeschlossenen IFN-Studien zurückzuführen. In der Realität ist bei einer Behandlung mit DMF von bedeutsam weniger grippeähnlichen Symptomen im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. auszugehen: Die Fachinformation von IFN β -1a, 44 μ g, s.c (Rebif[®]) gibt an, dass bei etwa 70 % der mit Rebif[®] behandelten Patienten innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn das typische durch IFN hervorgerufene grippeähnliche Syndrom auftritt. Im Gegensatz dazu liegen die Ereignisraten für grippeähnliche Symptome unter DMF nur bei ca. 1 %. Grippeähnliche Symptome wie Muskelschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Asthenie und Kopfschmerzen sind für die betroffenen Patienten sehr belastend. Dementsprechend zählen sie zu den häufigsten Gründen für Therapieuntreue unter den Firstlinetherapien der RRMS im Allgemeinen und IFN β -1a, 44 μ g, s.c im Speziellen. Die Vermeidung von grippeähnlichen Symptomen bei einer Behandlung mit DMF stellt daher einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil dar.
- Reaktionen an der Injektionsstelle
 - Aufgrund der oralen Applikation wurde kein Vergleich bzgl. Injektionsreaktionen durchgeführt, da erwartungsgemäß unter DMF keine auftraten. Es ist daher davon auszugehen, dass das Vermeiden der Reaktionen an der Injektionsstelle - neben der fehlenden Notwendigkeit, mehrmals wöchentlich Selbstinjektionen über einen längeren Zeitraum durchzuführen - einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil darstellt.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte, für die die Ergebnisse aus den DMF-Studien vorliegen, konnten keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt werden, da keine diesbezüglichen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a, 44 μ g, s.c. den eingeschlossenen Studienpublikationen entnommen werden konnten. Zu diesen gehören:

- Zeit bis zum Auftreten eines Schubes
- Behinderungsprogression mittels MSFC
- Zeit bis zum Auftreten einer Behinderungsprogression
- MS-bezogene Hospitalisierungen
- Lebensqualität mittels SF-36
- Lebensqualität mittels EQ-5D
- Lebensqualität mittels VAS

- Gesamtrate UE
- Infektionen
- Flush
- Gastrointestinale Ereignisse

Die Effektmaße und die Konfidenzintervalle aus dem direkten und dem indirekten Vergleich von DMF vs. Placebo waren bei der Konsistenzprüfung in Größenordnung und Richtung konsistent.

Bei der Überprüfung der Heterogenität der MTC-Ergebnisse ergab sich bei den diesbezüglich untersuchten Endpunkten keine relevante Änderung der Ergebnisse.

Für die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. lagen keine relevanten Auswertungen zu Subgruppen vor, die für einen Vergleich mit den Subgruppen in den DMF-Studien (z. B. mit den Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „EDSS-Wert zu Studienbeginn“) geeignet wären. In einigen wenigen Fällen wurden Auswertungen zu Subgruppen berichtet, jedoch waren diese aufgrund unterschiedlicher Trennpunkte der Subgruppenmerkmale in den betrachteten Studien für den indirekten Vergleich nicht geeignet. Es handelte sich dabei z. B. um unterschiedliche Schwellenwerte bei der EDSS-Skala (3,5 in der PRISMS-Studie vs. 2,0 in den DMF-Studien) oder die Auswirkung der ethnischen Herkunft auf den Behandlungserfolg (EVIDENCE-Studie), wobei keine derartige Subgruppenanalyse in den DMF-Studien durchgeführt wurde.

Tabelle 4-K fasst die MTC-Ergebnisse zusammen:

Tabelle 4-K: Zusammenfassung der Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche zwischen DMF BID und IFN β -1a, 44 μ g, s.c.

Endpunkt	Ergebnisse der MTC-Analyse: Effektschätzer [95%-KI] für DMF BID vs. IFN β-1a, 44 μg, s.c.; p-Wert
Schubbezogene Endpunkte	
Anteil Patienten mit Schüben	Risk Ratio: 0,791 [0,646-0,968]; p<0,05
Jährliche Schubrate	Annualized Relapse Rate Ratio: 0,796 [0,653-0,970]; p<0,05
Steroidbehandelte Schübe	Annualized Relapse Rate Ratio: 0,877 [0,540-1,425]; p>0,05
Behinderungsprogression	
Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)	Risk Ratio: 0,905 [0,486-1,686]; p>0,05
Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)	Risk Ratio: 0,661 [0,187-2,335]; p>0,05
Mortalität	
Gesamtrate Todesfälle	Risk Ratio: 0,361 [0,049-2,646]; p>0,05
Nebenwirkungen	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Risk Ratio: 1,093 [0,030-39,851]; p>0,05
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Risk Ratio: 0,889 [0,411-1,927]; p>0,05
Reaktionen an der Injektionsstelle	Aufgrund der oralen Applikation wurde kein Vergleich bzgl. Injektionsreaktionen durchgeführt, da erwartungsgemäß unter DMF keine auftraten. Es ist daher davon auszugehen, dass auch das Vermeiden der Reaktionen an der Injektionsstelle - neben der fehlenden Notwendigkeit, mehrmals wöchentlich Selbstinjektionen über einen längeren Zeitraum durchzuführen - einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil darstellt.
Grippeähnliche Symptome	Risk Ratio: 0,527 [0,187-1,483]; p>0,05 In der Realität ist bei einer Behandlung mit DMF von bedeutsam weniger grippeähnlichen Symptomen im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. auszugehen. (1 % unter DMF vs. 70 % unter Rebif®). Dies stellt einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil dar.
p<0,05: signifikanter p-Wert; p>0,05: nicht signifikanter p-Wert	

Zusammenfassend zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil für DMF bzgl. der schubbezogenen Endpunkte gegenüber IFN β -1a, 44 μ g, s.c. Die Behandlung mit DMF senkte den Anteil Patienten mit Schüben um 21 % und die jährliche Schubrate um 20 % verglichen mit IFN β -1a, 44 μ g, s.c. Sowohl für die weiteren betrachteten Wirksamkeitsendpunkte (steroidbehandelte Schübe, Behinderungsprogression mittels EDSS (12- und 24-Wochen Bestätigung)) als auch für die Sicherheitsendpunkte Gesamtrate Todesfälle, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie grippeähnliche Symptome zeigte sich eine Tendenz zugunsten von DMF verglichen mit IFN β -1a, 44 μ g, s.c.

Unerwünschte Ereignisse, die unter DMF häufiger auftraten und zum Therapieabbruch führten, waren Flush und gastrointestinale Ereignisse, wobei die Rate der Therapieabbrüche mit 16 % bzw. 12 % insgesamt gering war. Flush und gastrointestinale Ereignisse waren meist leicht bis mäßiggradig ausgeprägt. Die Inzidenz dieser Ereignisse war im ersten Monat der Behandlung am höchsten und nahm bei fortgesetzter Behandlung in den Folgemonaten entscheidend ab. Bzgl. der grippeähnlichen Symptome ist in der Realität von einer bedeutsam geringeren Häufigkeit unter DMF (im Durchschnitt etwa 1 % bzw. auf Placebo-Niveau) im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (70 %) auszugehen. Dies stellt einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil dar, da grippeähnliche Symptome für die betroffenen Patienten sehr belastend sind und zu den häufigsten Gründen für eine Therapieuntreue unter den Interferonen gehören. Aufgrund der oralen Applikation wurde kein Vergleich bzgl. Injektionsreaktionen durchgeführt, da erwartungsgemäß unter DMF keine auftraten. Es ist daher davon auszugehen, dass auch das Vermeiden der Reaktionen an der Injektionsstelle - neben der fehlenden Notwendigkeit, mehrmals wöchentlich Selbstinjektionen über einen längeren Zeitraum durchzuführen - einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil darstellt.

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.

Bei den DMF-Zulassungsstudien 109MS301 und 109MS302 handelt es sich um RCT. Weitere für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogene Studien zu den anderen Firstlinetherapien bei Patienten mit RRMS sind ebenso RCT. Dies entspricht nach der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe I [13].

Die in dieser Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte wie z. B. die jährliche Schubrate oder die Behinderungsprogression sind valide und patientenrelevant, was durch das Beratungsgespräch beim G-BA bestätigt wurde. Die Aussagekraft wird für alle betrachteten patientenrelevanten Endpunkte als hoch angesehen, da die DMF-Zulassungsstudien 109MS301 und 109MS302 sowie die meisten der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien ein niedriges Verzerrungspotential aufweisen.

Aufgrund der adjustierten indirekten Vergleiche für den Zusatznutzennachweis wird von einer geringeren Aussagekraft als bei direkten Vergleichsstudien ausgegangen. Gemäß Methoden des IQWiG [21] ergibt sich somit für einen signifikanten Unterschied zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeres Schadenprofil für den betrachteten Endpunkt.

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.

Der Bewertung des medizinischen Nutzens sowie des Zusatznutzens liegen mehrere meistens multizentrische internationale RCT zu Grunde. Um die Übertragbarkeit dieser Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu prüfen, werden die Patientencharakteristika in den in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien mit dem für Deutschland repräsentativen Kollektiv der RRMS-Patienten verglichen.

Als maßgeblich hierfür werden die bereits in der Dossiervorlage genannten relevanten Kriterien Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere bzw. -stadium (operationalisiert als EDSS-Wert zu Studienbeginn bzw. durchschnittlicher Wert im deutschen MS-Register) angesehen.

Die oben genannten Patientencharakteristika aus den betrachteten Studien werden daher mit den aktuellsten Angaben des deutschen MS-Registers zu RRMS-Patienten verglichen⁵⁰ [50]. Das deutsche MS-Register kann als valide Quelle für Daten zur MS in Deutschland betrachtet werden (Weitere Details hierzu siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 4-L: Vergleich der Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien mit deutschen Registerdaten

Studie ⁵¹	Alter (Jahre)	Geschlecht (Anteil Frauen)	EDSS-Wert
109MS301	39	74 %	2,4
109MS302	37	70 %	2,6
BECOME	36	70 %	2,0
BEYOND	36	69 %	2,3
Bornstein	31	58 %	3,1
Calabrese	37	70 %	2,0
Copolymer 1 MS	34	73 %	2,6
Etemadifar	29	76 %	2,0
EVIDENCE	38	75 %	2,3
IFNB MS	36	70 %	2,9
INCOMIN	37	65 %	2,0
MSCRG	37	73 %	2,4
PRISMS	35	69 %	2,5
REGARD	37	71 %	2,3
Mittelwert über alle Studien	36	70 %	2,4
Deutsches MS-Register [50]	40	75 %	2

Somit zeigt sich, dass die Patienten der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien bzgl. ihres Alters, Geschlechts und Krankheitsschwere vergleichbar scheinen mit den Patienten des deutschen MS-Registers.

Die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Behandlungsarme der eingeschlossenen Studien entsprechen den in Deutschland zugelassenen Medikamentendosierungen. Die in den DMF-Zulassungsstudien verwendeten Operationalisierungen der Endpunkte (z. B. von Schüben oder Behinderungsprogression mittels EDSS-Änderung) entsprechen den in Deutschland üblichen Operationalisierungen.

⁵⁰ Unter der Annahme, dass in jeder Studie eine adäquate Randomisierung erfolgte, wurde für jedes Patientencharakteristikum ein Mittelwert über die Behandlungsarme gebildet und ggf. gerundet.

⁵¹ Die Angaben der eingeschlossenen Studien beziehen sich auf die Werte zu Studienbeginn.

Eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit anzunehmen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden wie folgt bewertet:

MS ist eine chronisch entzündliche, zumeist progrediente, häufig schubförmig einsetzende Erkrankung des ZNS. Der MS liegt eine Zerstörung der zur Reizleitung notwendigen Isolationsschichten der Nervenfasern, der Myelinscheide, zugrunde, die von einer axonalen Destruktion begleitet wird. Bei jungen Erwachsenen stellt sie die häufigste chronische neurologische Erkrankung dar, die meist zu einer bleibenden Behinderung führt

Eine sehr wirksame Therapie, die aufgrund des günstigen Sicherheitsprofils schon frühzeitig im Krankheitsverlauf eingesetzt werden kann, stellt einen relevanten Vorteil dar.

Aktuelle Studien sprechen dafür, dass es ein therapeutisches Zeitfenster gibt, in dem der Krankheitsverlauf der MS am besten beeinflussbar ist. In einer Analyse der langfristigen Krankheitsverläufe von 1.600 Patienten mit initial schubförmiger MS zeigten Leray et al. [2], dass die Dauer der Phase bis zum Erreichen des DSS-Wertes von 3 mit 3–15 Jahren hochvariabel ist. Die Behinderungsprogression nach Erreichen des DSS 3 verläuft hingegen viel gleichförmiger. Unabhängig von der Erkrankungsdauer bis DSS 3 war eine schwere Behinderung (DSS 6) im Mittel nach weiteren 5 Jahren eingetreten. Hieraus geht hervor, dass die Wirksamkeit immunmodulatorischer MS Therapien auf die Behinderungsprogression mit fortschreitender Erkrankung also deutlich abnimmt [2].

Ein weiterer Aspekt, der für eine sehr wirksame Behandlung bereits zu Beginn der Erkrankung spricht, ist die Tatsache, dass die Schubraten im frühen Erkrankungsverlauf generell meist höher sind als in späteren Phasen [55]. Bei jedem Schub besteht das Risiko einer inkompletten Rückbildung der Symptomatik und damit einer Zunahme der Behinderung. Bei etwa der Hälfte der Patienten bilden sich die Symptome nur unvollständig wieder zurück, bei jedem dritten Patienten kommt es nach einem Schub zu einer Behinderungsprogression um mindestens 1 Punkt auf der EDSS-Skala. Eine höhere Schubanzahl in den ersten Jahren nach MS-Diagnose korreliert mit einer beschleunigten Progression der Behinderung.

Daher gilt, je früher Häufigkeit und Schwere von Schüben effektiv reduziert werden, desto positiver kann der Krankheitsverlauf langfristig beeinflusst werden.

Ferner nimmt mit der Dauer der Erkrankung die Remyelinisierungskapazität ab. Bereits in den frühesten Stadien der MS treten Schädigungen des ZNS auf. Auch darum ist es wichtig, den Axonverlust von Anfang an so weit wie möglich zu verlangsamen, bevor es zu fortschreitenden neurologischen Defiziten kommt [56].

Der frühe Krankheitsverlauf erscheint somit von ausschlaggebender Bedeutung für die langfristige Prognose der MS.

Laut adjustiertem indirektem Vergleich führt eine Behandlung mit DMF zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Schübe im Vergleich zur StandardFirstlinetherapie INF β -1a, 44 μ g, s.c.

Der Anteil Patienten mit Schüben und die jährliche Schubrate werden um ca. 20 % reduziert. Dies ist klinisch relevant, da Schübe die Morbidität des Patienten akut erhöhen und häufig zu einer Behinderungsprogression führen. Eine Verringerung der Schubhäufigkeit um 20 % vs. Standardtherapie stellt daher eine bedeutsame therapeutische Verbesserung und einen patientenrelevanten Vorteil dar.

Laut adjustiertem indirektem Vergleich ist eine Behandlung mit DMF bzgl. Nebenwirkungen mit INF β -1a, 44 μ g, s.c. vergleichbar. Für die Sicherheitsendpunkte Gesamtrate Todesfälle, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, sowie grippeähnliche Symptome zeigte sich eine Tendenz zugunsten von DMF verglichen mit IFN β -1a, 44 μ g, s.c. Bzgl. der grippeähnlichen Symptome ist in der Realität von einer bedeutsam geringeren Häufigkeit unter DMF (im Durchschnitt etwa 1 % bzw. auf Placebo-Niveau) im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (70 %) auszugehen. Außerdem treten aufgrund der oralen Applikation keine Reaktionen an der Injektionsstelle auf, was für den Patienten einen wesentlichen Vorteil darstellt.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte, für die die Ergebnisse aus den DMF-Studien vorliegen, konnten keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt werden, da keine diesbezüglichen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a, 44 μ g, s.c. den eingeschlossenen Studienpublikationen entnommen werden konnten. Zu diesen gehören:

- Zeit bis zum Auftreten eines Schubes
- Behinderungsprogression mittels MSFC
- Zeit bis zum Auftreten einer Behinderungsprogression
- MS-bezogene Hospitalisierungen
- Lebensqualität mittels SF-36
- Lebensqualität mittels EQ-5D
- Lebensqualität mittels VAS
- Gesamtrate UE
- Flush
- Gastrointestinale Ereignisse

Ebenso konnten, aufgrund fehlender relevanter Daten aus den eingeschlossenen Studien zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c., keine adjustierten indirekten Vergleiche für die Patientensubgruppen der DMF-Studien (z. B. „Alter“, „Geschlecht“, „EDSS-Wert zu Studienbeginn“) durchgeführt werden.

Mit DMF steht nun ein sehr wirksames Medikament mit einem neuartigen Wirkmechanismus für die Behandlung der RRMS-Patienten zur Verfügung. Zudem zeigt DMF ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, das mit einer einfachen, oralen Applikation kombiniert ist.

Zusammenfassung

Für eine Behandlung mit DMF ergibt sich aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Reduktion der Schübe ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu INF β -1a, 44 μ g, s.c. Das Vermeiden von für Interferonen typischen grippeähnlichen Symptomen sowie Injektionen und deren möglichen lokalen Reaktionen stellen weitere bedeutsame patientenrelevante Vorteile dar.

Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

In Tabelle 4-M werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt.

Tabelle 4-M: Ergebnisse der betrachteten Endpunkte mit Angaben zum Zusatznutzen

Endpunkt	DMF vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen
Schubbezogene Endpunkte		
Anteil Patienten mit Schüben	Risk Ratio: 0,791 [0,646-0,968]; p<0,05	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweis • beträchtlicher Zusatznutzen
Jährliche Schubrate	Annualized Relapse Rate Ratio: 0,796 [0,653-0,970]; p<0,05	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweis • beträchtlicher Zusatznutzen
Steroidbehandelte Schübe	Annualized Relapse Rate Ratio: 0,877 [0,540-1,425]; p>0,05	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusatznutzen belegbar; Unterschied zu zweckmäßiger Vergleichstherapie statistisch nicht signifikant
Behinderungsprogression		
Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)	Risk Ratio: 0,905 [0,486-1,686]; p>0,05	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusatznutzen belegbar; Unterschied zu zweckmäßiger Vergleichstherapie statistisch nicht signifikant
Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)	Risk Ratio: 0,661 [0,187-2,335]; p>0,05	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusatznutzen belegbar; Unterschied zu zweckmäßiger Vergleichstherapie statistisch nicht signifikant
Mortalität		
Gesamtrate Todesfälle	Risk Ratio: 0,361 [0,049-2,646]; p>0,05	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusatznutzen belegbar; Unterschied zu zweckmäßiger Vergleichstherapie statistisch nicht signifikant
Nebenwirkungen		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Risk Ratio: 1,093 [0,030-39,851]; p>0,05	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusatznutzen belegbar; Unterschied zu zweckmäßiger Vergleichstherapie statistisch nicht signifikant
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Risk Ratio: 0,889 [0,411-1,927]; p>0,05	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusatznutzen belegbar; Unterschied zu zweckmäßiger Vergleichstherapie statistisch nicht signifikant
Reaktionen an der Injektionsstelle	Risk Ratio: keine Angaben	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Angaben • Die orale Applikation von DMF ist als patientenrelevanter Vorteil gegenüber IFN β-1a, 44 μg, s.c. einzustufen.
Grippeähnliche Symptome	Risk Ratio: 0,527 [0,187-1,483]; p>0,05	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusatznutzen belegbar; Unterschied zu zweckmäßiger Vergleichstherapie statistisch nicht signifikant • In der Realität ist bei einer

Endpunkt	DMF vs. IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen
		Behandlung mit DMF von bedeutsam weniger grippeähnlichen Symptomen im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. auszugehen. (1 % unter DMF vs. 70 % unter Rebif®). Dies stellt einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil dar.

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 4-139: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit RRMS	beträchtlich

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.

Für die in Modul 3 definierte zweckmäßige Vergleichstherapie IFN β -1a, 44 μ g liegen derzeit keine direkten Vergleichsstudien zu DMF vor.

Die Zulassungsstudien zu DMF sind nicht konzipiert worden für einen direkten Head-to-Head Vergleich. In der DEFINE-Studie wurde DMF versus Placebo untersucht. In der CONFIRM-Studie gab es zusätzlich zu DMF und Placebo einen weiteren Studienarm, GA. Dieser wurde

als Referenzarm mitgeführt und war nicht verblindet. Die Studie war nicht darauf ausgelegt und konzipiert, Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit von DMF vs. GA zu prüfen und ermöglicht dadurch keinen direkten und präspezifizierten Vergleich.

Infolgedessen wurde zum Nachweis des Zusatznutzens ein indirekter Vergleich zwischen DMF und IFN β -1a, 44 μ g durchgeführt.

Es liegen für DMF Studien vor, in denen DMF und auch GA gegen Placebo verglichen worden sind (109MS301 und 109MS302). Daher konnten im Rahmen einer Netzwerkanalyse weitere Studien eingeschlossen werden, in denen IFN β -Präparate mit GA, Placebo oder anderen IFN β -Präparaten verglichen wurden. Somit ist das gesamte Spektrum der Firstlinetherapien zur verlaufsmodifizierenden Behandlung der RRMS abgedeckt.

Im Zuge des indirekten Vergleichs konnten keine Angaben zu Subgruppen gemacht werden, da in den zur Verfügung stehenden Publikationen keine derartigen relevanten Informationen zur Verfügung standen.

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien eignen sich für einen indirekten Vergleich, da sie bzgl. Studiendesigns, Studienteilnehmern, beobachteten Endpunkten sowie statistischer Analysen als vergleichbar angesehen werden können:

Mit Ausnahme von zwei Studien (Bornstein, Calabrese) machen alle eingeschlossenen Studien Angaben zum Studienort. Fünf der eingeschlossenen Studien wurden multizentrisch innerhalb eines Landes durchgeführt (Etemadifar (Iran), INCOMIN (Italien), BECOME, Copolymer 1 MS, MSCRG (alle USA)). Die restlichen Studien wurden darüberhinaus multinational durchgeführt. Alle Studien waren RCT, obgleich sie Unterschiede bzgl. Verblindung, Studienkollektiv und Kontrollbehandlung aufwiesen. Die Randomisierung- und Verblindungsmethoden waren für den Großteil der Studien adäquat. Die randomisierte Phase umfasste bei fast allen Studien mindestens 100 Wochen.

Alle Studien schlossen Patienten mit RRMS und einem Mindestalter von 18 Jahren ein. Im Allgemeinen galt ein EDSS-Wert von ≤ 5 als Einschlusskriterium. Die Patienten mussten generell mindestens einen Schub im letzten Jahr oder zwei Schübe in den letzten zwei Jahren erlitten haben. Patienten mit anderen Verlaufsformen der MS wurden von der Teilnahme an den Studien ausgeschlossen. Ebenso galten vergleichbare Ausschlusskriterien hinsichtlich Vorbehandlung und -erkrankung. Das Durchschnittsalter der Patienten in allen für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien lag bei etwa 35 Jahren. Ebenso waren die Studien hinsichtlich der Geschlechterverteilung vergleichbar. Die Krankheitsdauer der MS-Patienten reichte von 0,9 Jahren (INCOMIN) bis 7,3 Jahren (Copolymer 1 MS).

Alle Studien untersuchten die Wirksamkeit der Intervention hinsichtlich des Schubauftretens. Der Großteil der Studien machte darüberhinaus Angaben zu Behinderungsprogression mittels EDSS und ausgewählter UE.

Der überwiegende Teil der Studien machte adäquate Angaben zur Berechnung der Stichprobengröße und der statistischen Power und berichtete die Ergebnisse auf Basis der ITT-Population.

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.

Ergebnisse von Langzeitstudien liegen derzeit nicht vor. Zum Zeitpunkt der Bewertung liegen Ergebnisse zu den in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellten patientenrelevanten Endpunkten vor:

Zur Gesamtmortalität sind derzeit nur Daten aus der Sicherheitsauswertung verfügbar (Todesfälle als SUE).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen noch keine Langzeitdaten für DMF bzgl. Wirksamkeit, Morbidität und Mortalität vor. Langzeitergebnisse einer Behandlung mit DMF werden in einer derzeit laufenden Studien (109MS303) erfasst [89]:

Bei der Studie 109MS303 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, dosisverblindete, Langzeitstudie mit Patienten mit RRMS. Es wurden insgesamt ca. 1.700 Patienten eingeschlossen, die 240 mg DMF entweder 2 mal täglich oder 3 mal täglich erhalten. Die Studie wurde im Februar 2009 begonnen und soll im Juni 2016 abgeschlossen werden. Die geplante Beobachtungsdauer beträgt maximal 5 Jahre.

Primäres Ziel ist die Untersuchung des langfristigen Sicherheitsprofils von DMF. Sekundäre Ziele umfassen die Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit von DMF auf klinische Endpunkte, MS-bezogene Läsionen im Gehirn mittels MRT sowie die Lebensqualität.

In die Studie 109MS303 wurden Patienten eingeschlossen, die die Studien 109MS301 oder 102MS302 protokollgemäß beendet haben. Ausgeschlossen wurden Patienten der Studien 109MS301 und 109MS302,

- deren Anamnese sich seit der letzten Studienteilnahme wesentlich geändert hat und eine Teilnahme an der vorangegangenen Studie verhindert hätte
- die die Einnahme ihrer oralen Studienmedikation aufgrund UE oder wegen anderer Gründe (außer Schubaktivität/Behinderungsprogression laut Studienprotokoll) abgebrochen haben
- die die Einnahme ihrer Studienmedikation wegen Schubaktivität oder Behinderungsprogression abgebrochen haben und bis Studienwoche 96 nicht an den entsprechenden Kontrolluntersuchungen teilgenommen haben
- auf die ggf. weitere Kriterien zutreffen. [89]

Für diese Studie liegen Interimsergebnisse (1. Stichtag 03. August 2011) vor, die die Ergebnisse der vorangegangenen Studien 109MS301 und 109MS302 bestätigen [90].

Zum oben genannten Zeitpunkt bestand die ITT-Population der Langzeitstudie aus 1.734 Patienten, die Safety-Population aus 1.645 Patienten. Die Patientencharakteristika waren mit denen aus den vorangegangenen Studien vergleichbar. Die mittlere Dauer der Studienteilnahme betrug in der ITT-Population 36,9 Wochen. 66 % der Patienten wurden länger als 6 Monate beobachtet, 32 % wurden länger als ein Jahr behandelt.

Die Interimsergebnisse zeigen, dass die Wirksamkeit von DMF bzgl. der jährlichen Schubrate, des Anteils Patienten mit Schüben und der Behinderungsprogression in der langen Frist bestätigt wurde. Der Behandlungseffekt konnte somit über einen Zeitraum von drei Jahren aufrechterhalten werden.

Bei Patienten, die in den vorangegangenen Studien Placebo erhielten, konnte nun unter DMF eine Reduktion der Schubrate, des Anteil Patienten mit Schüben und der Behinderungsprogression erzielt werden. Für Patienten, die zuvor GA erhielten, liegen aufgrund geringer Patientenzahlen keine aussagekräftigen Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeit vor.

Ebenso konnte durch die Zwischenergebnisse gezeigt werden, dass das langfristige Sicherheitsprofil von DMF mit dem aus den vorangegangenen Studien vergleichbar ist. Im Vergleich zu den vorangegangenen Studien traten keine neuen oder schwereren Komplikationen auf. Dies gilt sowohl für Patienten, die die DMF-Behandlung fortgesetzt haben als auch für solche, die am Ende der vorangegangenen Studie von Placebo oder GA auf eine DMF-Behandlung gewechselt haben.

Interimsergebnisse mit neueren Daten der Studie 109MS303 (Stichtag 12. Juni 2013) bestätigten die gute Verträglichkeit von DMF erneut. Es traten auch bis zu diesem Stichtag keine neuen oder sich verschlechternden unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu den vorangegangenen Studien auf [91].

Zusammengefasst zeigen die Zwischenergebnisse der Studie 109MS303, dass DMF längerfristig ein gutes Sicherheitsprofil aufweist und die klinische Wirksamkeit auch über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren konstant bleibt. Somit stellt DMF eine neuartige immunmodulatorische Langzeittherapie der MS dar, die bei hoher Wirksamkeit, guter Verträglichkeit und Sicherheit im Unterschied zu derzeit zur Verfügung stehenden immunmodulatorischen Firstlinetherapien anwenderfreundlich in oraler Form verabreicht wird.

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 2005⁵², Molenberghs 2010⁵³). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006⁵⁴) 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 2006⁵⁵) 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:

⁵² Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

⁵³ 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.

⁵⁴ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

⁵⁵ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

109MS301

- Studienbericht [31]
- Publikation Gold 2012 [44]
- Studienregistereintrag Clinicaltrials.gov [46]
- Studienregistereintrag ICTRP [48]

109MS302

- Studienbericht [32]
- Publikation Fox 2012 [45]
- Studienregistereintrag Clinicaltrials.gov [47]
- Studienregistereintrag ICTRP [49]

RCT für den indirekten Vergleich

zusätzlich zu den Studien109MS301 und 109MS302

BECOME

- Publikation Cadavid 2009 [67]
- Publikation Cadavid 2011 [68]
- Studienregistereintrag Clinicaltrials.gov [57]
- Studienregistereintrag ICTRP [58]

BEYOND

- Publikation O'Connor 2009 [69]
- Studienregistereintrag Clinicaltrials.gov [59]
- Studienregistereintrag ICTRP [60]

Bornstein

- Publikation Bornstein 1987 [70]

Calabrese

- Publikation Calabrese 2012 [71]

Copolymer 1 MS

- Publikation Johnson 1995 [72]
- Publikation Johnson 1998 [73]
- Studienregistereintrag Clinicaltrials.gov [61]
- Studienregistereintrag ICTRP [62]

Etemadifar

- Publikation Etemadifar 2006 [74]

EVIDENCE

- Publikation Schwid 2007 [75]
- Publikation Panitch 2002 [76]

- Studienregistereintrag Clinicaltrials.gov [63]
- Studienregistereintrag ICTRP [64]

IFNB MS

- Publikation Duquette (IFNB Study Group) 1993 [77]
- Publikation Reder 2010 [78]
- Publikation Sibley (IFNB Study Group)1995 [79]

INCOMIN

- Publikation Durelli 2002 [80]

MSCRG

- Publikation Jacobs 1996 [81]

PRISMS

- Publikation Ebers (PRISMS Study Group) 1998 [82]
- Publikation Gold 2005 [83]

REGARD

- Publikation Mikol 2008 [84]
- Studienregistereintrag Clinicaltrials.gov [65]
- Studienregistereintrag ICTRP [66]

MTC-Unterlagen

- Ergebnisbericht [37]
- Statistischer Analyseplan [38]
- Datentabellen [39]
- Ergebnistabellen des MTC [40]
- Ergebnisse der Prüfung auf Heterogenität [41]

4.7 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-052.
2. Leray, E., Yaouanq, J., Le Page, E., Coustans, M., Laplaud, D., Oger, J. & Edan, G. 2010. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*, 133, 1900-13.
3. Hirst, C., Ingram, G., Pearson, O., Pickersgill, T., Scolding, N. & Robertson, N. 2008. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol*, 255, 280-7.
4. Scalfari, A., Neuhaus, A., Degenhardt, A., Rice, G. P., Muraro, P. A., Daumer, M. & Ebers, G. C. 2010. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*, 133, 1914-29.
5. Biogen Idec Ltd. 2014. Fachinformation Tecfidera® 120 mg/240 mg (Stand 01.2014) (Anhang I des European Public Assessment Reports: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).
6. Merck Serono Europe Limited. 2013. Fachinformation Rebif® 44 Mikrogramm (Stand Februar 2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 12.04.2013].
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2012. Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Available: https://www.iqwig.de/download/A11-23_Fingolimod_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf [Accessed 18.10.2012].
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2009. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Available: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf [Accessed 09.08.2012].
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2008. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Available: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf [Accessed 18.07.2012].
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2009. Langwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Available: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf [Accessed 20.07.2012].
11. Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D. & Group, Consort 2010. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med*, 8, 18.
12. Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gotzsche, P. C., Devereaux, P. J., Elbourne, D., Egger, M. & Altman, D. G. 2010. CONSORT 2010 explanation and

- elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, c869.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. (Stand: zuletzt geändert am 21. Februar 2013). Available: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-706/VerfO_2013-02-21.pdf [Accessed 05.06.2013].
 14. Gold, R. 2012. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. In: Diener, H. C. (ed.) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 5 ed. Stuttgart: Thieme.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Fingolimod. Available: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1468/2012-03-29_AM-RL-XII_Fingolimod_BAnz.pdf [Accessed 27.11.2012].
 16. Kurtzke, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.
 17. European Medicines Agency. 2012. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133438.pdf [Accessed 17.10.2012].
 18. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. 2013. EDSS. Available: <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/index.php?kategorie=lexikonms&key=EDSS> [Accessed 04.04.2013].
 19. Fischer, J. S., LaRocca, N. G., Miller, D. M., Ritvo, P. G., Andrews, H. & Paty, D. 1999. Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). *Mult Scler*, 5, 251-9.
 20. Fischer, J. S., Jak, A.J., Kniker, J.E., Rudick, R. A. & Cutter, G. 2001. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) - Administration and scoring manual. Available: <http://www.nationalmssociety.org/ms-clinical-care-network/researchers/clinical-study-measures/msfc/download.aspx?id=259> [Accessed 08.05.2013].
 21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2013. Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013. Available: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf [Accessed 05.02.2014].
 22. Ware, J. 2013. SF-36[®] Health Survey Update. Available: <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml> [Accessed 31.05.2013].
 23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2009. Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Available: https://www.iqwig.de/download/A05-09_Abschlussbericht_Antihypertensive_Wirkstoffgruppen_als_Therapie_der_ersten_Wahl.pdf [Accessed 17.10.2012].
 24. The EuroQol Group 1990. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy*, 16, 199-208.
 25. Greiner, W., Claes, C., Busschbach, J. J. & von der Schulenburg, J. M. 2005. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*, 6, 124-30.

26. European Medicines Agency. 2005. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf [Accessed 05.04.2013].
27. European Medicines Agency. 2006. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003485.pdf [Accessed 06.05.2013].
28. Cutter, G. R., Baier, M. L., Rudick, R. A., Cookfair, D. L., Fischer, J. S., Petkau, J., Syndulko, K., Weinschenker, B. G., Antel, J. P., Confavreux, C., Ellison, G. W., Lublin, F., Miller, A. E., Rao, S. M., Reingold, S., Thompson, A. & Willoughby, E. 1999. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*, 122 (Pt 5), 871-82.
29. PROQOLID. 2012. SF-36[®] Health Survey and SF-36v2[™] Health Survey (SF-36[®] / SF-36v2[™]). Available: http://www.proqolid.org/instruments/sf_36_r_health_survey_and_sf_36v2_health_survey_sf_36_r_sf_36v2 [Accessed 29.10.2012].
30. PROQOLID. 2012. Euroqol EQ-5D (EQ-5D). Available: http://www.proqolid.org/instruments/euroqol_eq_5d_eq_5d [Accessed 31.10.2012].
31. Biogen Idec Ltd. 2012. Clinical Study Report: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.
32. Biogen Idec Ltd. 2012. Clinical Study Report: A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.
33. de Boer, A. G., van Lanschot, J. J., Stalmeier, P. F., van Sandick, J. W., Hulscher, J. B., de Haes, J. C. & Sprangers, M. A. 2004. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res*, 13, 311-20.
34. Youngblut, J. M. & Casper, G. R. 1993. Single-item indicators in nursing research. *Res Nurs Health*, 16, 459-65.
35. Fries, J. F. & Ramey, D. R. 1997. "Arthritis specific" global health analog scales assess "generic" health related quality-of-life in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 24, 1697-702.
36. Schöttker, B, Lühmann, D, Boulkhemair, D & Raspe, H. 2009. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. DIMDI, Köln. Available: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta243_bericht_de.pdf [Accessed 02.11.2012].
37. HERON 2013. SR and MTC of MS therapies - Platform therapies report.
38. HERON 2013. Systematic review: efficacy and safety of treatments in multiple sclerosis - Statistical analyses plan.
39. HERON 2013. Systematic review and MTC of MS therapies - Raw data tables.
40. HERON 2013. SR and MTC of MS therapies - MTC comparison results using PROC GLIMMIX provided in SAS version 9.3.
41. HERON 2013. Results of heterogeneity assessment.

42. Harris, R. & et al. 2008. metan: fixed- and random-effects meta-analysis. *The Stata Journal*, 8, 3-28.
43. Hasselblad, V. 1998. Meta-analysis of multitreatment studies. *Med Decis Making*, 18, 37-43.
44. Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., Tornatore, C., Sweetser, M. T., Yang, M., Sheikh, S. I., Dawson, K. T. & Investigators, Define Study 2012. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367, 1098-107.
45. Fox, R. J., Miller, D. H., Phillips, J. T., Hutchinson, M., Havrdova, E., Kita, M., Yang, M., Raghupathi, K., Novas, M., Sweetser, M. T., Vigiotta, V., Dawson, K. T. & Investigators, Confirm Study 2012. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367, 1087-97.
46. Clinicaltrials.gov. 2013. Efficacy and Safety of Oral BG00012 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (DEFINE) (Full text view). Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00420212> [Accessed 24.04.2013].
47. Clinicaltrials.gov. 2013. Efficacy and Safety Study of Oral BG00012 With Active Reference in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (CONFIRM) (Full text view). Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00451451> [Accessed 24.04.2013].
48. ICTRP Search Portal. 2013. Efficacy and Safety of Oral BG00012 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis DEFINE. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00420212> [Accessed 24.04.2013].
49. ICTRP Search Portal. 2013. Efficacy and Safety Study of Oral BG00012 With Active Reference in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis CONFIRM. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00451451> [Accessed 24.04.2013].
50. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft e.V. 2009. MS in Deutschland - Ziele und Ergebnisse des MS-Register-Projekts der DMSG. Available: http://www.dmsg.de/msregister/publikationen/broschue_2009_ms_in_deutschland.pdf [Accessed 23.07.2012].
51. Biogen Idec 2013. Post-hoc Subgruppenanalysen der Tecfidera[®]-Studien (Teil 2 von 2).
52. Biogen Idec 2013. Post-hoc Subgruppenanalysen der Tecfidera[®]-Studien (Teil 1 von 2).
53. Biogen Idec 2012. 2.7.4 Summary of Clinical Safety.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss 2012. Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V Vorgang 2012-B-052 (Dimethylfumarat).
55. Tremlett, H., Zhao, Y., Joseph, J. & Devonshire, V. 2008. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 1368-74.
56. Trapp, B. D., Ransohoff, R. & Rudick, R. 1999. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol*, 12, 295-302.
57. Clinicaltrials.gov. 2013. Phase IV, Rater-blinded, Randomized Study, Comparing the Effects of 250 mg of Betaseron With 20 mg of Copaxone in Patients With the Relapsing-remitting or Clinically Isolated Forms of Multiple Sclerosis Using 3 Tesla MRI With Triple-dose Gadolinium. Available: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00176592> [Accessed 24.04.2013].
58. ICTRP Search Portal. 2013. Phase IV, Rater-blinded, Randomized Study, Comparing the Effects of 250 mg of Betaseron With 20 mg of Copaxone in Patients With the

- Relapsing-remitting or Clinically Isolated Forms of Multiple Sclerosis Using 3 Tesla MRI With Triple-dose Gadolinium. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=NCT00176592> [Accessed 24.04.2013].
59. Clinicaltrials.gov. 2013. BEYOND: Betaferon/Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose in Multiple Sclerosis (MS) Patients. Available: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00099502> [Accessed 24.04.2013].
60. ICTRP Search Portal. 2013. BEYOND: Betaferon/Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose in Multiple Sclerosis (MS) Patients. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=NCT00099502> [Accessed 24.04.2013].
61. Clinicaltrials.gov. 2013. Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Copolymer 1 for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Available: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004814> [Accessed 24.04.2013].
62. ICTRP Search Portal. 2013. Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Copolymer 1 for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Available: <http://www.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=NCT00004814> [Accessed 24.04.2013].
63. Clinicaltrials.gov. 2013. A Study of Rebif® Compared With Avonex® in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (MS). Available: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00292266> [Accessed 24.04.2013].
64. ICTRP Search Portal. 2013. A Study of Rebif® Compared With Avonex® in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (MS). Available: <http://www.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=NCT00292266> [Accessed 24.04.2013].
65. Clinicaltrials.gov. 2013. Rebif® Versus Copaxone® in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Available: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00078338> [Accessed 24.04.2013].
66. ICTRP Search Portal. 2013. Rebif® Versus Copaxone® in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=NCT00078338> [Accessed 24.04.2013].
67. Cadavid, D., Wolansky, L. J., Skurnick, J., Lincoln, J., Cheriyan, J., Szczepanowski, K., Kamin, S. S., Pachner, A. R., Halper, J. & Cook, S. D. 2009. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*, 72, 1976-83.
68. Cadavid, D., Kim, S., Peng, B., Skurnick, J., Younes, M., Hill, J., Wolansky, L. J. & Cook, S. D. 2011. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis. *Mult Scler*, 17, 1113-21.
69. O'Connor, P., Filippi, M., Arnason, B., Comi, G., Cook, S., Goodin, D., Hartung, H. P., Jeffery, D., Kappos, L., Boateng, F., Filippov, V., Groth, M., Knappertz, V., Kraus, C., Sandbrink, R., Pohl, C. & Bogumil, T. 2009. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*, 8, 889-97.
70. Bornstein, M. B., Miller, A., Slagle, S., Weitzman, M., Crystal, H., Drexler, E., Keilson, M., Merriam, A., Wassertheil-Smoller, S., Spada, V. & et al. 1987. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 317, 408-14.

71. Calabrese, M., Bernardi, V., Atzori, M., Mattisi, I., Favaretto, A., Rinaldi, F., Perini, P. & Gallo, P. 2012. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 18, 418-24.
72. Johnson, K. P., Brooks, B. R., Cohen, J. A., Ford, C. C., Goldstein, J., Lisak, R. P., Myers, L. W., Panitch, H. S., Rose, J. W., Schiffer, R. B., Vollmer, T., Weiner, L. P., Wolinsky, J. S., Bird, S. J., Kolson, D. L., Gonzalez-Scarano, F., Brennan, D., Mandler, R. N. & Rosenberg, G. A. 1995. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing- remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double- blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 45, 1268-1276.
73. Johnson, K. P., Brooks, B. R., Cohen, J. A., Ford, C. C., Goldstein, J., Lisak, R. P., Myers, L. W., Panitch, H. S., Rose, J. W., Schiffer, R. B., Vollmer, T., Weiner, L. P. & Wolinsky, J. S. 1998. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*, 50, 701-8.
74. Etemadifar, M., Janghorbani, M. & Shaygannejad, V. 2006. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 113, 283-7.
75. Schwid, S. R. & Panitch, H. S. 2007. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther*, 29, 2031-48.
76. Panitch, H., Goodin, D. S., Francis, G., Chang, P., Coyle, P. K., O'Connor, P., Monaghan, E., Li, D. & Weinshenker, B. 2002. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*, 59, 1496-506.
77. Duquette, P., Girard, M., Despault, L., DuBois, R., Knobler, R. L., Lublin, F. D., Kelley, L., Francis, G. S., Lapierre, Y., Antel, J., Freedman, M., Hum, S., Greenstein, J. I., Mishra, B., Muldoon, J., Whitaker, J. N., Evans, B. K., Layton, B. & Sibley, W. A. 1993. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Neurology*, 43, 655-661.
78. Reder, A. T., Ebers, G. C., Traboulsee, A., Li, D., Langdon, D., Goodin, D. S., Bogumil, T., Beckmann, K. & Konieczny, A. 2010. Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS. *Neurology*, 74, 1877-85.
79. Sibley, W. A. 1995. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology*, 45, 1277-1285.
80. Durelli, L., Verdun, E., Barbero, P., Bergui, M., Versino, E., Ghezzi, A., Montanari, E. & Zaffaroni, M. 2002. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*, 359, 1453-60.
81. Jacobs, L. D., Cookfair, D. L., Rudick, R. A., Herndon, R. M., Richert, J. R., Salazar, A. M., Fischer, J. S., Goodkin, D. E., Granger, C. V., Simon, J. H., Alam, J. J., Bartoszak, D. M., Bourdette, D. N., Braiman, J., Brownschidle, C. M., Coats, M. E., Cohan, S. L., Dougherty, D. S., Kinkel, R. P., Mass, M. K., Munschauer, F. E., 3rd, Priore, R. L., Pullicino, P. M., Scherokman, B. J., Whitham, R. H. & et al. 1996. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*, 39, 285-94.

82. Ebers, G. C., Rice, G., Lesaux, J., Paty, D., Oger, J., Li, D. K. B., Beall, S., Devonshire, V., Hashimoto, S., Hooge, J., Kastrukoff, L., Krieger, C., Mezei, M., Seland, P., Vorobeychi, G., Morrison, W., Nelson, J., Freedman, M. S., Chrisie, S., Nelson, R., Rabinovitch, H., Freedman, C., Hartung, H. P., Rieckmann, P., Archelos, J., Jung, S., Weilbach, F., Flachenecke, P., Sauer, J., Hommes, O., Jongen, P., Brouwer, S., McLeod, J., Pollard, J., Ng, R., Sandberg-Wollheim, M., Kallen, K., Nilsson, P., Ekberg, R., Lundgren, A., Jadbak, G., Wikstrom, J., Multanen, J., Valjakka, M., Carton, H., Lissior, F., Declerq, I., Vieren, M., Peeters, E., Dubois, B., Dekeersmaeker, E., Van Herle, A., Hughes, R. A. C., Sharrack, B., Soudain, S., Panelius, M., Eralinna, J., Soilu-Hanninen, M., Murto, S., Medaer, R., Broeckx, J., Vanroose, E., Bogaers, A., Blumhardt, L. D., Edwards, S., Liu, C., Orpe, V., Barnes, D., Schwartz, M., Stoy, N., Harraghy, C., Bertelsmann, F., Uitdehaag, B., Nasser, K., Chofflon, M., Roth, S., Kappos, L., Huber, S., Bellaiche, Y., Senn, C., King, J., Joubert, J., Whitten, S., Newsom-Davis, J. M., Palace, J., Lee, M., Evangelou, N., Pinto, A., Cavey, A., Sindic, C. J. M., Monteyne, P., Verougstraete, D., Van Doorn, P. A., Moll, W., Visser, L., Willems, M., Martina, I., Buljevac, D. & Loman, L. 1998. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 352, 1498-1504.
83. Gold, R., Rieckmann, P., Chang, P. & Abdalla, J. 2005. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol*, 12, 649-56.
84. Mikol, D. D., Barkhof, F., Chang, P., Coyle, P. K., Jeffery, D. R., Schwid, S. R., Stubinski, B. & Uitdehaag, B. 2008. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*, 7, 903-14.
85. Deeks, J. 1998. When can odds ratios mislead? *BMJ*: BMJ
86. Hannaford, P. C. & Owen-Smith, V. 1998. Using epidemiological data to guide clinical practice: review of studies on cardiovascular disease and use of combined oral contraceptives. *BMJ*, 316, 984-7.
87. Wick, B & et al. 2000. beta-Interferone: neue Hoffnung für MS-Patienten. Available: http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=pharm1_28_2000 [Accessed 20.06.2013].
88. Devonshire, V., Lapierre, Y., Macdonell, R., Ramo-Tello, C., Patti, F., Fontoura, P., Suchet, L., Hyde, R., Balla, I., Frohman, E. M. & Kieseier, B. C. 2011. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 18, 69-77.
89. Clinicaltrials.gov. 2013. Long-Term Safety and Efficacy Study of Oral BG00012 Monotherapy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00835770> [Accessed 24.04.2013].
90. Biogen Idec Ltd. 2012. Clinical Study Report: A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.
91. Phillips, J. T., Fox, R. J., Selmaj, K., Zhang, R., Novas, M., Sweetser, M.T., Viglietta, V., Gold, R. Safety Profile of BG-12 (Dimethyl Fumarate) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Long-term Interim Results From the ENDORSE Extension Study. 2013.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ⁵⁶] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

⁵⁶ 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

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)
Datum der Suche	16.01.2013
Zeitsegment	keine Einschränkung
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format [Quelle ⁵⁷]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"multiple sclerosis"[Mesh]	42.439
2	"multiple sclerosis"[TIAB] OR MS [TIAB] OR RRMS [TIAB]	223.349
3	#1 OR #2	229.609
4	DMF[Title/Abstract] or dimethylfumarat*[Title/Abstract] or Dimethyl Fumarate[Title/Abstract] or tecfidera[Title/Abstract] OR BG-12[Title/Abstract] or BG12[Title/Abstract] or BG 12[Title/Abstract] or BG-00012[Title/Abstract] or BG00012[Title/Abstract] or "BG 00012"[Title/Abstract] or FAG-201[Title/Abstract] or FAG201[Title/Abstract] or "FAG 201"[Title/Abstract])	5.104
5	624-49-7[rn]	209
6	"dimethyl fumarate" [Supplementary Concept]	209
7	#4 OR #5 OR #6	5.163
8	randomized controlled trial [pt]	357.867
9	controlled clinical trial [pt]	86.800
10	randomized [tiab]	305.425
11	placebo [tiab]	154.240
12	clinical trials as topic [mesh: noexp]	165.823
13	randomly [tiab]	207.713
14	trial [ti]	121.753

⁵⁷ Das Zitat zu dem hier angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	883.631
18	#3 AND #7 AND #15	40

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	DIMDI, Kommandomodus
Datum der Suche	09.01.2014
Zeitsegment	Embase ab 1974, Embase Alert
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ⁵⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74; EA08	24075148
2	CT D MULTIPLE SCLEROSIS	71170
3	MULTIPLE SCLEROSIS OR MS OR RRMS	302305
4	3/TI OR 3/AB	281489
5	2 OR 4	296041
6	CT D FUMARIC ACID DIMETHYL ESTER	679
7	DMF OR DIMETHYLFUMARAT? OR DIMETHYL FUMARAT? OR TECFIDERA	6865
8	BG-12 OR BG12 OR BG 12 OR BG-00012 OR BG00012 OR "BG 00012" OR FAG-201 OR FAG201 OR FAG 201	324
9	CR=624-49-7	550
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	7259
11	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	856139
12	PLACEBO?	318455
13	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	143878
14	11 OR 12 OR 13	1060369
15	5 AND 10 AND 14	233
16	check duplicates: unique in s=15	230

⁵⁸ Das Zitat zu dem hier 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.

Datenbankname	The Cochrane Library (keine Einschränkung der Datenbanken bei der Suche)
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	16.01.2014
Zeitsegment	keine Einschränkung vorgenommen
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	1.714
2	(multiple next scleros*) or MS or RRMS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17.774
3	#1 or #2	17.777
4	MeSH descriptor: [Fumarates] explode all trees	175
5	(DMF or dimethylfumarat* or Dimethyl Fumarate or tecfidera OR BG-12 or BG12 or BG 12 or BG-00012 or BG00012 or "BG 00012" or FAG-201 or FAG201 or FAG 201):ti,ab,kw	771
6	624-49-7:ti,ab,kw	0
7	#4 OR #5 OR #6	937
8	#3 AND #7	66
9	MeSH descriptor: [DMF Index] explode all trees	446
10	#8 NOT #9	41
11	<i>Kategorie „trials“</i>	37

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)
Datum der Suche	12.12.2013
Zeitsegment	keine Einschränkung
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format [Quelle ⁵⁹]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"multiple sclerosis"[Mesh]	42.190
2	"multiple sclerosis"[TIAB] OR MS [TIAB] OR RRMS [TIAB]	221.744
3	#1 OR #2	227.968
4	"interferon-beta"[Mesh]	6.879
5	interferon type I [mesh]	39.640
6	Interferon-alpha[Mesh]	23.680
7	#4 AND #6	1.320
8	#6 NOT #7	22.360
9	#5 NOT #8	17.280
10	interferon*[TIAB] OR ifn[TIAB]) AND (beta1b[TIAB] OR beta1b[TIAB] OR beta1 b[TIAB] OR betaI b[TIAB] OR beta1a[TIAB] OR betaIa[TIAB] OR beta1 a[TIAB] OR betaI a[TIAB] OR beta[TIAB] OR 1b[TIAB] OR Ib[TIAB] OR 1 b[TIAB] OR I b[TIAB] OR 1a[TIAB] OR Ia[TIAB] OR 1 a[TIAB] OR I a[TIAB]	27.954
11	interferonbeta*[TIAB] OR ifnbeta*[TIAB]	953
12	betaseron [TIAB] OR betaferon [TIAB] OR extavia [TIAB] OR BAY86-5046 [TIAB] OR nvf233 [TIAB] OR nvf 233 [TIAB] OR sh4579a [TIAB] OR sh 4579a [TIAB] OR shy03967a [TIAB] OR sh y03967a [TIAB]	241
13	145155-23-3[rn]	844
14	rebif [TIAB] OR avonex [TIAB] OR bg9418 [TIAB] OR bg 9418 [TIAB]	340

⁵⁹ Das Zitat zu dem hier angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

15	145258-61-3[rn]	1.201
16	interferon* [TIAB] AND fibroblast*[TIAB] OR fiblaferon*[TIAB]	4.263
17	"interferon beta-1b" [Supplementary Concept] OR "interferon beta 1a" [Supplementary Concept]	1.488
18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	31.234
19	glatiramer* [TIAB] OR copaxon* [TIAB] OR copolymer1 [TIAB] OR copolymer 1 [TIAB] OR cop 1 [TIAB] OR cop1 [TIAB] OR TV 5010 [TIAB] OR TV5010 [TIAB] OR TV-5010 [TIAB]	1.536
20	(147245-92-9 [rn]) OR 28704-27-0[rn]	135
21	"copolymer 1" [Supplementary Concept]	920
22	#19 OR #20 OR #21	1.862
23	DMF[Title/Abstract] or dimethylfumarat*[Title/Abstract] or Dimethyl Fumarate[Title/Abstract] or tecfidera[Title/Abstract] OR BG-12[Title/Abstract] or BG12[Title/Abstract] or BG 12[Title/Abstract] or BG-00012[Title/Abstract] or BG00012[Title/Abstract] or "BG 00012"[Title/Abstract] or FAG-201[Title/Abstract] or FAG201[Title/Abstract] or "FAG 201"[Title/Abstract])	5.067
24	624-49-7[rn]	0
25	"dimethyl fumarate" [Supplementary Concept]	201
26	#23 OR #25	5.125
27	#9 OR #18 OR #22 OR #26	45.753
28	randomized controlled trial [pt]	354.295
29	controlled clinical trial [pt]	86.447
30	randomized [tiab]	303.188
31	placebo [tiab]	153.589
32	clinical trials as topic [mesh: noexp]	165.264
33	randomly [tiab]	206.259
34	trial [ti]	120.931
35	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	878.099
36	animals [mh] NOT humans [mh]	3.834.653
37	#35 NOT #36	811.598
38	#3 AND #27 AND #37	1.092

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid SP
Datum der Suche	03.05.2013
Zeitsegment	1974 to 2013 May 02 ⁶⁰
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ⁶¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp multiple sclerosis/	71.406
2	(multiple sclerosis OR MS OR RRMS).tw.	269.451
3	1 or 2	284.532
4	interferon/ or exp beta interferon/ or exp beta1 interferon/ or exp recombinant interferon/	94.546
5	((interferon\$ OR ifn) adj3 (beta1b OR beta1b OR beta1 b OR beta1 b OR beta1a OR beta1a OR beta1 a OR beta1 a OR beta OR 1b OR 1b OR 1 b OR 1 b OR 1a OR 1a OR 1 a OR 1 a)).tw.	16.816
6	(interferonbeta\$ or ifnbeta\$).tw.	1.502
7	(betaseron OR betaferon OR extavia OR BAY86-5046 OR nvf233 OR nvf 233 OR sh4579a OR sh 4579a OR shy03967a OR sh y03967a).tw.	2.085
8	(rebif or avonex or bg9418 or bg 9418).tw.	2.642
9	((interferon\$ adj3 fibroblast\$) or fiblaferon\$).tw.	1.032
10	(145155-23-3 or 145258-61-3).rn.	0
11	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10	98.649
12	exp glatiramer/	4.373
13	(glatiramer\$ OR copaxon\$ OR copolymer1 OR copolymer 1 OR cop 1 OR cop1 OR TV 5010 OR TV5010 OR TV-5010).tw.	2.935
14	(147245-92-9 or 28704-27-0).rn.	3.932
15	12 OR 13 OR 14	4.856
16	exp fumaric acid dimethyl ester/	520
17	(DMF or dimethylfumarat* or Dimethyl Fumarate or tecfidera OR BG-12 or BG12 or BG 12 or BG-00012 or BG00012 or "BG 00012" or FAG-201 or FAG201 or FAG 201).tw.	6.596

⁶⁰ Datenbankbedingte Einschränkung

⁶¹ Das Zitat zu dem hier 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.

18	(624-49-7).rn.	459
19	16 OR 17 OR 18	6.739
20	11 OR 15 OR 19	106.753
21	random:.tw.	812.115
22	placebo:.mp.	312.600
23	double-blind:.tw.	142.426
24	21 OR 22 OR 23	1.016.561
25	3 AND 20 AND 24	2.223
26	..dedup25	2.174

1. Aktualisierung der Suche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	DIMDI, Kommandomodus
Datum der Suche	07.10.2013
Zeitsegment	02.05.2013-07.10.2013
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ⁶²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74; EA08	23.715.419
2	CT D MULTIPLE SCLEROSIS	68.738
3	(MULTIPLE SCLEROSIS OR MS OR RRMS)/TI OR (MULTIPLE SCLEROSIS OR MS OR RRMS)/AB	273.077
4	2 OR 3	287.243
5	CT=INTERFERON OR CT D BETA INTERFERON OR CT D BETA 1 INTERFERON OR CT D RECOMBINANT INTERFERON	93.630
6	(INTERFERON? OR IFN), # # # (BETA1B;BETAIB;BETA1A;BETAIA;1B;IB;1A;IA;BETA).	30.755
7	(INTERFERON? OR IFN), # # # BETA 1B. OR (INTERFERON? OR IFN), # # # BETA IB.	1.155

⁶² Das Zitat zu dem hier 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.

8	(INTERFERON? OR IFN), ### BETA 1A. OR (INTERFERON? OR IFN), ### BETA IA.	1.422
9	(INTERFERON? OR IFN), ### 1 B. OR (INTERFERON? OR IFN), ### I B.	238
10	(INTERFERON? OR IFN), ### 1 A. OR (INTERFERON? OR IFN), ### I A.	1.496
11	6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10	32.168
12	11/TI OR 11/AB	21.228
13	INTERFERONBETA? OR IFNBETA?	779
14	BETASERON OR BETAFERON OR EXTAVIA OR BAY86-5046 OR NVF233 OR NVF 233 OR SH4579A OR SH 4579A OR SHY03967A OR SH Y03967A	2.122
15	REBIF OR AVONEX OR BG9418 OR BG 9418	2.706
16	INTERFERON?, ### FIBROBLAST?. OR FIBLAFERON?	1.131
17	13 OR 14 OR 15 OR 16	5.162
18	17/TI OR 17/AB	2.506
19	CR=145155-23-3 OR CR=145258-61-3	0
20	5 OR 12 OR 18 OR 19	101.203
21	CT D GLATIRAMER	4.562
22	GLATIRAMER? OR COPAXON? OR COPOLYMER1 OR COPOLYMER 1 OR COP 1 OR COP1 OR TV 5010 OR TV5010 OR TV-5010	5.140
23	22/TI OR 22/AB	2.229
24	CR=147245-92-9 OR CR=28704-27-0	4.112
25	21 OR 23 OR 24	5.067
26	CT D FUMARIC ACID DIMETHYL ESTER	610
27	DMF OR DIMETHYLFUMARAT? OR DIMETHYL FUMARATE OR TECFIDERA OR BG-12 OR BG12 OR BG 12 OR BG-00012 OR BG00012 OR "BG 00012" OR FAG-201 OR FAG201 OR FAG 201	6.913
28	27/TI OR 27/AB	6.696
29	CR=624-49-7	519
30	26 OR 28 OR 29	6.992
31	20 OR 25 OR 30	109.591
32	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	831.949
33	PLACEBO?	311.744

34	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	141.320
35	32 OR 33 OR 34	1.032.800
36	4 AND 31 AND 35	2.313
37	36 AND RD=02.05.2013 TO 07.10.2013	175
38	check duplicates: unique in s=37	162

2. Aktualisierung der Suche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	DIMDI, Kommandomodus
Datum der Suche	11.12.2013
Zeitsegment	07.10.2013-11.12.2013
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ⁶³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74; EA08	23.983.632
2	CT D MULTIPLE SCLEROSIS	70.759
3	(MULTIPLE SCLEROSIS OR MS OR RRMS)/TI OR (MULTIPLE SCLEROSIS OR MS OR RRMS)/AB	279.273
4	2 OR 3	293.729
5	CT=INTERFERON OR CT D BETA INTERFERON OR CT D BETA 1 INTERFERON OR CT D RECOMBINANT INTERFERON	95.650
6	(INTERFERON? OR IFN), # # # (BETA1B;BETA1B;BETA1A;BETA1A;1B;1B;1A;1A;BETA).	31.314
7	(INTERFERON? OR IFN), # # # BETA 1B. OR (INTERFERON? OR IFN), # # # BETA 1B.	1.178
8	(INTERFERON? OR IFN), # # # BETA 1A. OR (INTERFERON? OR IFN), # # # BETA 1A.	1.496
9	(INTERFERON? OR IFN), # # # 1 B. OR (INTERFERON? OR IFN), # # # 1 B.	238
10	(INTERFERON? OR IFN), # # # 1 A. OR (INTERFERON? OR IFN), #	1.538

⁶³ Das Zitat zu dem hier 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.

	## I A.	
11	6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10	32.759
12	11/TI OR 11/AB	21.653
13	INTERFERONBETA? OR IFNBETA?	847
14	BETASERON OR BETAFERON OR EXTAVIA OR BAY86-5046 OR NVF233 OR NVF 233 OR SH4579A OR SH 4579A OR SHY03967A OR SH Y03967A	2.154
15	REBIF OR AVONEX OR BG9418 OR BG 9418	2.771
16	INTERFERON?, ### FIBROBLAST?. OR FIBLAFERON?	1.131
17	13 OR 14 OR 15 OR 16	5.302
18	17/TI OR 17/AB	2.621
19	CR=145155-23-3 OR CR=145258-61-3	0
20	5 OR 12 OR 18 OR 19	103.365
21	CT D GLATIRAMER	4.702
22	GLATIRAMER? OR COPAXON? OR COPOLYMER1 OR COPOLYMER 1 OR COP 1 OR COP1 OR TV 5010 OR TV5010 OR TV-5010	5.284
23	22/TI OR 22/AB	2.322
24	CR=147245-92-9 OR CR=28704-27-0	4.180
25	21 OR 23 OR 24	5.208
26	CT D FUMARIC ACID DIMETHYL ESTER	662
27	DMF OR DIMETHYLFUMARAT? OR DIMETHYL FUMARATE OR TECFIDERA OR BG-12 OR BG12 OR BG 12 OR BG-00012 OR BG00012 OR "BG 00012" OR FAG-201 OR FAG201 OR FAG 201	7.038
28	27/TI OR 27/AB	6.816
29	CR=624-49-7	538
30	26 OR 28 OR 29	7.124
31	20 OR 25 OR 30	111.896
32	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	849.394
33	PLACEBO?	316.486
34	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	143.139
35	32 OR 33 OR 34	1.052.626
36	4 AND 31 AND 35	2.403

37	36 AND RD=07.10.2013 TO 11.12.2013	103
38	check duplicates: unique in s=37	98

Datenbankname	The Cochrane Library (keine Einschränkung der Datenbanken bei der Suche)
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	06.12.2013
Zeitsegment	keine Einschränkung vorgenommen
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	1.677
2	(multiple next scleros*) or MS or RRMS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17.456
3	#1 or #2	17.459
4	MeSH descriptor: [Interferons] this term only	350
5	MeSH descriptor: [Interferon Type I] explode all trees	3.259
6	MeSH descriptor: [Interferon-gamma] explode all trees	839
7	MeSH descriptor: [Interferon-alpha] explode all trees	2.409
8	MeSH descriptor: [Interferon-beta] explode all trees	481
9	#5 AND #6	74
10	#6 not #9	788
11	#4 not #10	349
12	#7 AND #8	28
13	#7 not #12	2.382
14	#5 not #13	877
15	#8 or #11 or #14	1.217
16	interferonbeta* or ifnbeta*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	92
17	rebif or avonex or bg9418 or bg 9418:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	153
18	(interferon* NEAR/3 fibroblast*) or fiblaferon*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	44
19	(interferon* or ifn) NEAR/3 (beta or beta1b or beta1b or beta1 b or beta1 b or beta1a or beta1a or beta1 a or beta1 a or 1b or 1b or 1 b or 1 b or 1a or 1a or 1 a or 1 a):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1.090
20	betaseron or betaferon or extavia or BAY86-5046 or nvf233 or nvf 233 or sh4579a or sh 4579a or shy03967a or sh y03967a:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	70

21	glatiramer* or copaxon* or copolymer1 or copolymer 1 or cop 1 or cop1 or TV 5010 or TV5010 or TV-5010:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	549
22	145155-23-3 or 145258-61-3 or 28704-27-0 or 147245-92-9:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
23	MeSH descriptor: [Fumarates] explode all trees	164
24	(DMF or dimethylfumarat* or Dimethyl Fumarate or tecfidera OR BG-12 or BG12 or BG 12 or BG-00012 or BG00012 or "BG 00012" or FAG-201 or FAG201 or FAG 201):ti,ab,kw	756
25	624-49-7:ti,ab,kw	0
26	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25	3.188
27	#3 and #26	961
28	MeSH descriptor: [DMF Index] explode all trees	432
29	#27 not #28	938
30	<i>Kategorie „trials“</i>	824

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Register: Clinicaltrials.gov**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.12.2013
Suchstrategie Eingabe über „expert search“⁶⁴	(multiple sclerosis OR MS OR Multiple Sclerosis AND Relapsing-Remitting OR Multiple Sclerosis AND Relapsing-remitting OR Relapsing-remitting Multiple Sclerosis OR RRMS) [DISEASE] AND (DMF OR dimethylfumarate OR dimethyl fumarate OR BG-12 OR BG12 OR BG 12 OR BG-00012 OR BG00012 OR BG 00012 OR FAG-201 OR FAG201 OR FAG 201 OR TECFIDERA)[TREATMENT]
Filter	kein Filter
Treffer	13

⁶⁴ http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y

Register: ICTRP Serach Portal

Für das Arzneimittel wurden in diesem Register insgesamt 226 Studien identifiziert.

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.12.2013
Suchstrategie	multiple sclerosis OR MS OR RRMS [Condition] DMF OR dimethylfumarat% OR Dimethyl Fumarate [Intervention] ALL [Recruitment status]
Treffer	258 Treffer für 150 Studien

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.12.2013
Suchstrategie	multiple sclerosis OR MS OR RRMS [Condition] BG-12 OR BG12 OR BG 12 [Intervention] ALL [Recruitment status]
Treffer	102 Treffer für 38 Studien

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.12.2013
Suchstrategie	multiple sclerosis OR MS OR RRMS [Condition] BG-00012 OR BG00012 OR BG 00012 [Intervention] ALL [Recruitment status]
Treffer	107 Treffer für 37 Studien

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.12.2013
Suchstrategie	multiple sclerosis OR MS OR RRMS [Condition] tecfidera [Intervention] ALL [Recruitment status]
Treffer	0 Treffer

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.12.2013
Suchstrategie	multiple sclerosis OR MS OR RRMS [Condition] FAG-201 OR FAG201 OR FAG 201 [Intervention] ALL [Recruitment status]
Treffer	1 Treffer

Die Suchen für das ICTRP Search Portal wurden für unterschiedliche Suchbegriffe getrennt durchgeführt, da eine hohe Anzahl gleichzeitiger Suchbegriffe zu einem unzuverlässigen Suchergebnis führte.

Register: EU Clinical Trials Register

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	02.12.2013
Suchstrategie	(multiple sclerosis OR MS OR RRMS) AND (DMF OR dimethylfumarat? OR Dimethyl Fumarate OR BG-12 OR BG12 OR BG 12 OR BG-00012 OR BG00012 OR BG 00012 OR tecfidera OR FAG-201 OR FAG201 OR FAG 201)
Treffer	16

Register: PharmNet.Bund

Für das Arzneimittel wurden in diesem Register insgesamt 116 Studien identifiziert.

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.12.2013
Suchstrategie	[Medical Condition]: multiple sclerosis OR MS OR RRMS OR [Active Substance]: DMF OR dimethylfumarat? OR Dimethyl Fumarate OR BG-12 OR BG12 OR BG 12
Treffer	116

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.12.2013
Suchstrategie	[Active Substance]: BG-00012 OR BG00012 OR BG 00012 OR tecfidera OR FAG-201 OR FAG201 OR FAG 201
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Register: Clinicaltrials.gov**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.12.2013
Suchstrategie Eingabe über „expert search“⁶⁵	(multiple sclerosis OR MS OR Multiple Sclerosis AND Relapsing-Remitting OR Multiple Sclerosis AND Relapsing-remitting OR Relapsing-remitting Multiple Sclerosis OR RRMS) [DISEASE] AND (DMF OR dimethylfumarate OR dimethyl fumarate OR BG-12 OR BG12 OR BG 12 OR BG-00012 OR BG00012 OR BG 00012 OR FAG-201 OR FAG201 OR FAG 201 OR interferon OR IFN OR beta-interferon OR beta-IFN OR IFNβ-1a OR IFNβ-1b OR IFNβ 1a OR IFNβ 1b OR IFNβ1a OR IFNβ1b OR AVONEX OR BETAFERON OR BETASERON OR EXTAVIA OR REBIF OR TECFIDERA OR BAY86-5046 OR glatirameracetate OR glatiramer acetate OR GA OR glatiramer OR copolymer1 OR copolymer 1 OR COPAXONE) [TREATMENT]
Filter	kein Filter
Treffer	283

Register: ICTRP Serach Portal

Für den indirekten Vergleich wurden in diesem Register insgesamt 287 Studien identifiziert.

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.12.2013
Suchstrategie	multiple sclerosis OR MS OR RRMS [Condition] interferon% OR IFN% OR AVONEX OR BETAFERON OR BETASERON OR EXTAVIA OR REBIF OR BAY86-5046 [Intervention] ALL [Recruitment status]
Treffer	454 Treffer für 228 Studien

⁶⁵ http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.12.2013
Suchstrategie	multiple sclerosis OR MS OR RRMS [Condition] glatiramer% OR copaxone% OR copolymer% [Intervention] ALL [Recruitment status]
Treffer	129 Treffer für 59 Studien

Die Trunkierung im ICTRP Search Portal erfolgt mittels „%-Zeichen. Der in den „Search tips“ des Studienregisters genannte Hinweis zur Trunkierung mittels „*“ bezieht sich auf die „Standard Search“. Für die hier durchgeführte „Advanced Search“ findet sich kein Hinweis zur Trunkierung.

Wird eine „Advanced search“ mit einer Trunkierung mittels „*“ durchgeführt, das Ergebnis angezeigt und die Funktion „Back to search“ betätigt, erscheint der zuvor eingegebene trunkierte Begriff nun mit „%“ statt mit „*“ (z. B. glatiramer% statt glatiramer*). Daher ist davon auszugehen, dass eine Trunkierung mittels „*“ bei Durchführung der Suche in „%“ umgewandelt wird und für das ICTRP Search Portal adäquat ist.

Register: EU Clinical Trials Register

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	02.12.2013
Suchstrategie	(multiple sclerosis OR MS OR RRMS) AND (interferon OR IFN OR AVONEX OR BETAFFERON OR BETASERON OR EXTAVIA OR REBIF OR BAY86-5046 OR glatiramer OR copaxone OR copolymer)
Treffer	142

Register: PharmNet.Bund

Für den indirekten Vergleich wurden in diesem Register insgesamt 42 Studien identifiziert.

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.12.2013
Suchstrategie	[Active Substance]: interferon? OR IFN? OR AVONEX OR BETA FERON OR BETASERON OR EXTAVIA OR REBIF OR BAY86-5046
Treffer	33

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.12.2013
Suchstrategie	[Active Substance]: glatiramer? OR copaxone? OR copolymer?
Treffer	9

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

Volltext wurde in der Recherche definiert als alle Suchergebnisse, welche durch Titel oder Kurzbeschreibung (Abstract) nicht eindeutig ein- oder ausgeschlossen werden konnten. Dies beinhaltet ebenfalls Quellen, zu denen im weiteren Suchschritt keine Volltexte, sondern nur Kurzbeschreibungen identifiziert werden konnten und somit ausgeschlossen wurden.

A3, Publikationstyp trifft zu (n=15)

1. 2012. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis (New England Journal of Medicine (2012) 367 (1087-1097)). *New England Journal of Medicine*, 367, 1673.
2. Arnold, D., Gold, R., Bar-Or, A., Kappos, L., Giovannoni, G., Selmaj, K., Zhang, R., Dawson, K., 2011. Efficacy on MRI endpoints of BG-12, an oral therapy, in relapsing-remitting multiple sclerosis: Data from the phase 3 DEFINE trial. *Multiple Sclerosis*, 17, 369-370.
3. Fox, R., Miller, D., Phillips, J. T., Kita, M., Hutchinson, M. & Havrdova, E. 2012. Clinical efficacy of BG-12 in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Data from the phase 3 CONFIRM study. 78. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/575/CN-00834575/frame.html>.
4. Giovannoni, G., Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Selmaj, K., Zhang, A., Sheikh, S. I., Dawson, K. T., Giovannoni, G., Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Selmaj, K., Zhang, A., Sheikh, S. I. & Dawson, K. T. 2012. Analysis of clinical and radiological disease activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with BG-12: Findings from the DEFINE study. *Journal of Neurology*, 259, 106.
5. Gold, R., Kappos, L., Bar-Or, A., Arnold, D., Giovannoni, G., Selmaj, K., Yang, M., Dawson, K., Kappos, L., Gold, R., Bar-Or, A., Arnold, D., Giovannoni, G., Selmaj, K., Yang, M. & Dawson, K. 2011. Clinical efficacy of BG-12, an oral therapy, in

- relapsing-remitting multiple sclerosis: Data from the phase 3 DEFINE trial. *Multiple Sclerosis*, 17, 34.
6. Havrdova, E., Fox, R. J., Miller, D., Phillips, J. T., Kita, M., Hutchinson, M., Yang, M., Zhang, R., Novas, M., Vigiuetta, V., Dawson, K. T., Havrdova, E., Fox, R. J., Miller, D., Phillips, J. T., Kita, M., Hutchinson, M., Yang, M., Zhang, R., Novas, M., Vigiuetta, V. & Dawson, K. T. 2012. Clinical outcomes with BG-12 treatment in CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis), a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Journal of Neurology*, 259, 36.
 7. Havrdova, E., Phillips, J. T., Fox, R. J., Miller, D., Kita, M., Hutchinson, M., Raghupathi, K., Yuan, H., Novas, M., Sweetser, M. T., Vigiuetta, V., Dawson, K. T., Havrdova, E., Phillips, J. T., Fox, R. J., Miller, D., Kita, M., Hutchinson, M., Raghupathi, K., Yuan, H., Novas, M., Sweetser, M. T., Vigiuetta, V. & Dawson, K. T. 2012. Safety and tolerability of BG-12 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the phase 3 CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) study. *Journal of Neurology*, 259, 105.
 8. Havrdova, E., Miller, D., Fox, R. J., Phillips, J. T., Kita, M., Hutchinson, M., MacManus, D., Yousry, T., Yang, M., Zhang, R., Novas, M., Vigiuetta, V., Dawson, K. T., Havrdova, E., Miller, D., Fox, R. J., Phillips, J. T., Kita, M., Hutchinson, M., MacManus, D., Yousry, T., Yang, M., Zhang, R., Novas, M., Vigiuetta, V. & Dawson, K. T. 2012. Clinical and neuroimaging outcomes with BG-12 treatment in CONFIRM (comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis), a multicenter, randomized, placebocontrolled, phase-3 study. *European Journal of Neurology*, 19, 87.
 9. Hutchinson, M., Fox, R. J., Phillips, J. T., Miller, D. H., Havrdova, E., Kita, M., Yang, M., Zhang, R., Novas, M., Sweetser, M. T., Vigiuetta, V., Dawson, K. T., Hutchinson, M., Fox, R. J., Phillips, J. T., Miller, D. H., Havrdova, E., Kita, M., Yang, M., Zhang, R., Novas, M., Sweetser, M. T., Vigiuetta, V. & Dawson, K. T. 2013. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing-remitting multiple sclerosis in the phase 3 CONFIRM study. *Multiple Sclerosis*, 19, 683.
 10. Kappos, L., Gold, R., Arnold, D., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., Tompkins, C., Agarwal, S., Dawson, K., Kappos, L., Gold, R., Arnold, D., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., Tompkins, C., Agarwal, S. & Dawson, K. 2011. BG-12 effects on patient-reported outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the DEFINE study. *Multiple Sclerosis*, 17, 488-489.
 11. Lewis, A. N. & Lewis, A. N. 2013. Biogen Idec's tecfidera. *Pharmacy Times*, 79.
 12. Miller, D., Fox, R. J., Phillips, J. T., Kita, M., Hutchinson, M., Havrdova, E., MacManus, D., Yousry, T., Zhang, R., Vigiuetta, V., Dawson, K. T., Miller, D., Fox,

- R. J., Phillips, J. T., Kita, M., Hutchinson, M., Havrdova, E., MacManus, D., Yousry, T., Zhang, R., Vigiotta, V. & Dawson, K. T. 2012. Effects of BG-12 on magnetic resonance imaging outcomes in CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis), a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Journal of Neurology*, 259, 36-37.
13. Nct. 2009. Long-Term Safety and Efficacy Study of Oral BG00012 Monotherapy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *ClinicalTrials Gov, National Institutes of Health* [<http://www.clinicaltrials.gov>] [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/405/CN-00775405/frame.html>.
14. Selmaj, K., Gold, R., Kappos, L., Bar-Or, A., Arnold, D., Giovannoni, G., Sweetser, M., Novas, M., Raghupathi, K., Dawson, K., Selmaj, K., Gold, R., Kappos, L., Bar-Or, A., Arnold, D., Giovannoni, G., Sweetser, M., Novas, M., Raghupathi, K. & Dawson, K. 2011. Safety and tolerability of BG-12 in the phase 3 DEFINE trial in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 17, 451.
15. Sempere, A. P., Berenguer-Ruiz, L., Khabbaz, E., Sempere, A. P., Berenguer-Ruiz, L. & Khabbaz, E. 2013. Oral BG-12 in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 368, 1652.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

E1, Patientenpopulation nicht erfüllt (n=13)

1. Mazdeh M, Afzali S, Jaafari MR. The therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on EDSS and relapse in multiple sclerosis: a comparative study. *Acta medica Iranica* [Internet]. 2010; 48(2):[83-8 pp.]. Adresse: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/877/CN-00770877/frame.html>.
2. Polman CH, De Stefano N, Kappos L, Freedman MS, Barkhof F, Uitdehaag B, et al. Efficacy of two dosing frequencies of subcutaneous interferon-beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event: Subgroups of the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre REFLEX trial. *Multiple Sclerosis*. 2011;1):S417-S8.
3. Rejdak K, Leary SM, Petzold A, Thompson AJ, Miller DH, Giovannoni G. Urinary neopterin and nitric oxide metabolites as markers of interferon beta-1a activity in primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010;16(9):1066-72.

4. Saussele T. Multiple sclerosis - BENEFIT Study: Delayed disease progression due to early therapy with interferon beta-1b. [German] Multiple sklerose - BENEFIT-Studie: Krankheitsverzögerung durch frühzeitige Therapie mit interferon beta-1b. *Arzneimitteltherapie*. 2009;27(7-8):259-60.
5. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2009;374(9700):1503-11.
6. Barkhof F, Polman CH, Radue EW, Kappos L, Freedman MS, Edan G, et al. Magnetic resonance imaging effects of interferon beta-1b in the BENEFIT study: Integrated 2-year results. *Archives of Neurology*. 2007;64(9):1292-8.
7. Galetta SL. The Controlled High Risk Avonex Multiple Sclerosis trial (CHAMPS STUDY). *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2001;21(4):292-5.
8. Skurkovich S, Boiko A, Beliaeva I, Buglak A, Alekseeva T, Smirnova N, et al. Randomized study of antibodies to IFN- and TNF-alpha in secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2001;7(5):277-84.
9. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(1):33-41. Epub 2011/12/08.
10. Cree BA, Al-Sabbagh A, Bennett R, Goodin D. Response to interferon beta-1a treatment in African American multiple sclerosis patients. *Arch Neurol*. 2005;62(11):1681-3. Epub 2005/11/16.
11. Interferon beta-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(4):463-71. Epub 2001/10/09.
12. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology*. 2001;56(11):1496-504. Epub 2001/06/13.
13. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(13):898-904. Epub 2000/09/28.

E2, Intervention nicht erfüllt (n=26)⁶⁶

14. Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: A 3-year randomised trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2011;82(12):1344-50.
15. Aivo J, Lindsrom BM, Soilu-Hanninen M. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial with vitamin D3 in MS: Subgroup analysis of patients with baseline disease activity despite interferon treatment. *Multiple Sclerosis International*. 2012(802796).
16. Barkhof F, Cohen J, Montalban X, Comi G, Zhang- Auberson L, Holdbrook F, et al. Fingolimod (FTY720) reduces brain volume loss over 12 months compared with intramuscular interferon beta-1a: Subgroup analyses of TRANSFORMS data based on inflammatory disease activity. *Multiple Sclerosis*. 2011;1):S406.
17. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised extension of the TRANSFORMS study. *The Lancet Neurology*. 2011;10(6):520-9.
18. Etemadifar M, Kazemi M, Chitsaz A, Hekmatnia A, Tayari N, Ghazavi A, et al. Mycophenolate mofetil in combination with interferon beta-1a in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A preliminary study. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2011;16(1):1-5.
19. Cohen J, Francis G, Meinel M, Eckert B. The benefits of fingolimod in multiple sclerosis patients experiencing persistent disease activity despite previous treatment with disease-modifying therapies: Results from the phase III TRANSFORMS study and its extension. *Journal of Neurology*. 2011;258:S258.
20. Naseri M, Ahmadi A, Gharegozli K, Nabavi M, Faghihzadeh S, Ashtarian N, et al. A double blind, placebo-controlled, crossover study on the effect of MS14, an herbal-marine drug, on quality of life in patients with multiple sclerosis. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2009;3(4):271-5.

⁶⁶ Folgende Volltexte konnten nicht gefunden werden:

- Cohen J, Francis G, Meinel M, Eckert B. The benefits of fingolimod in multiple sclerosis patients experiencing persistent disease activity despite previous treatment with disease-modifying therapies: Results from the phase III TRANSFORMS study and its extension. *Journal of Neurology*. 2011;258:S258.
- Naseri M, Ahmadi A, Gharegozli K, Nabavi M, Faghihzadeh S, Ashtarian N, et al. A double blind, placebo-controlled, crossover study on the effect of MS14, an herbal-marine drug, on quality of life in patients with multiple sclerosis. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2009;3(4):271-5.

21. Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A, Li D, Langdon D, Goodin DS, et al. Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2010;74(23):1877-85.
22. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(5):402-15.
23. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, Miller A, Miller DH, Schmierer K, et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2009;72(9):806-12.
24. Cohen J, Pelletier J, Kappos L, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, et al. Oral fingolimod (FTY720) significantly reduced relapse rate compared with intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Clinical results from a 12-month phase III study (TRANSFORMS). *Multiple Sclerosis*. 2009;S):S132.
25. Barkhof F, Cohen J, Comi G, Pelletier J, Kappos L, Montalban XH, et al. Oral fingolimod (FTY720) significantly reduced MRI inflammatory activity compared with intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: MRI findings from a 12-month phase III study (TRANSFORMS). *Multiple Sclerosis*. 2009;S):S21.
26. Birnbaum G, Cree B, Altafullah I, Zinser M, Reder AT. Combining beta interferon and atorvastatin may increase disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;71(18):1390-5.
27. Filippi M, Wolinsky JS, Comi G. Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Neurology*. 2006;5(3):213-20.
28. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, Barkhof F, Stefano ND, Smith S, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9444):1489-96.
29. Barbero P, Verdun E, Bergui M, Pipieri A, Clerico M, Cucci A, et al. High-dose, frequently administered interferon beta therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis must be maintained over the long term: The interferon beta dose-reduction study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2004;222(1-2):13-9.
30. Brod SA, Lindsey JW, Vriesendorp FS, Ahn C, Henninger E, Narayana PA, et al. Ingested IFN-alpha: Results of a pilot study in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2001;57(5):845-52.

31. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: A randomised study. *Lancet*. 2001;357(9268):1576-82.
32. Patti F, L'Episcopo MR, Cataldi ML, Reggio A. Natural interferon-beta treatment of relapsing-remitting and secondary- progressive multiple sclerosis patients. A two-year study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1999;100(5):283-9.
33. Durelli L, Bongioanni MR, Cavallo R, Ferrero B, Ferri R, Ferrio MF, et al. Chronic systemic high-dose recombinant interferon alfa-2a reduces exacerbation rate, MRI signs of disease activity, and lymphocyte interferon gamma production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 1994;44(3 I):406-13.
34. Popova EV, Boiko AN, Vasil'ev AV, Davydovskaia MV, Zavalishin IA, Kotov SV, et al. [Results of a comparative clinical trial of the Russian Beta - interferon-1b bioanalogue (infibeta)]. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii imeni SS Korsakova / Ministerstvo zdravookhraneniia i meditsinskoi promyshlennosti Rossiiskoi Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov [i] Vserossiiskoe obshchestvo psikiat*. 2012;112(5):56-61. Epub 2012/09/07.
35. Khoury SJ, Healy BC, Kivisakk P, Viglietta V, Egorova S, Guttmann CR, et al. A randomized controlled double-masked trial of albuterol add-on therapy in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2010;67(9):1055-61. Epub 2010/09/15.
36. Camu W, Hadjout K, Latour S, Pohlau D, Masri S. Patient satisfaction following transition from the original to the new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: a randomized, two-arm, open-label, Phase IIIb study. *Patient Prefer Adherence*. 2010;4:127-33. Epub 2010/06/03.
37. Gonsette RE, Sindic C, D'Hooghe M B, De Deyn PP, Medaer R, Michotte A, et al. Boosting endogenous neuroprotection in multiple sclerosis: the ASSociation of Inosine and Interferon beta in relapsing- remitting Multiple Sclerosis (ASIIMS) trial. *Mult Scler*. 2010;16(4):455-62. Epub 2010/03/05.
38. Barkhof F, Rocca M, Francis G, Van Waesberghe JH, Uitdehaag BM, Hommes OR, et al. Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta1a. *Ann Neurol*. 2003;53(6):718-24. Epub 2003/06/05.
39. Schlupe M, van Melle G, Henry H, Stadler C, Roth-Wicky B, Magistretti PJ. In vitro cytokine profiles as indicators of relapse activity and clinical course in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1998;4(3):198-202. Epub 1998/10/08.

E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt (n=19)⁶⁷

40. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012;380(9856):1829-39.
41. Nakajima H, Hosokawa T, Doi Y, Ikemoto T, Ishida S, Kimura F, et al. Interferon-beta1b increases Th2 response in neuromyelitis optica. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012;13(10):12213-23.
42. Nafissi S, Azimi A, Amini-Harandi A, Salami S, Shahkarami MA, Heshmat R. Comparing efficacy and side effects of a weekly intramuscular biogeneric/biosimilar interferon beta-1a with Avonex in relapsing remitting multiple sclerosis: A double blind randomized clinical trial. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2012;114(7):986-9.
43. Rieckmann P, Heidenreich F, Sailer M, Zettl UK, Zessack N, Hartung HP, et al. Treatment de-escalation after mitoxantrone therapy: Results of a phase IV, multicentre, open-label, randomized study of subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2012;5(1):3-12.
44. Brinar V. Alemtuzumab vs. Interferon beta-1a for relapsingremitting MS: A continuing clinical development programme. *Journal of Neurology*. 2011;258:S262.
45. Anderson G, Murray R, Meyer D, Herrman C, Sheppard C, Fox E. Tolerability and safety of novel half millilitre formulation of glatiramer acetate for subcutaneous injection: An openlabel, multicentre, randomised comparative study. *Multiple Sclerosis*. 2010;1):S287.
46. Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J, Dwyer MG, Novakova I, Dolezal O, et al. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2009;15(8):965-76.
47. Kappos L, Cohen J, Pelletier J, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, et al. Safety findings from a 12-month phase III study (TRANSFORMS) comparing oral fingolimod (FTY720) and intramuscular interferon beta-a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2009;S):S245-S6.

⁶⁷ Folgende Volltexte konnten nicht auf Basis der Recherche-Ergebnisse gefunden werden:

- Brinar V. Alemtuzumab vs. Interferon beta-1a for relapsing remitting MS: A continuing clinical development programme. *Journal of Neurology*. 2011;258:S262.

48. Arnold DL, Campagnolo D, Panitch H, Bar-Or A, Dunn J, Freedman MS, et al. Glatiramer acetate after mitoxantrone induction improves MRI markers of lesion volume and permanent tissue injury in MS. *Journal of Neurology*. 2008;255(10):1473-8.
49. Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(17):1786-801.
50. Cohen JA, Rovaris M, Goodman AD, Ladkani D, Wynn D, Filippi M. Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2007;68(12):939-44.
51. Clanet M, Radue EW, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R, Sandberg-Wollheim M, et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2002;59(10):1507-17.
52. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):338-48. Epub 2011/03/15.
53. Petrova LV, Boiko AN, Batysheva TT, Gusev EI. [Effect of glatiramer acetate (copaxone) on the structure and functions of the thyroid gland in patients with multiple sclerosis]. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii imeni SS Korsakova / Ministerstvo zdravookhraneniia i meditsinskoi promyshlennosti Rossiiskoi Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov [i] Vserossiiskoe obshchestvo psikhiat*. 2010;110(12):41-5. Epub 2011/02/12.
54. Durelli L, Barbero P, Bergui M, Versino E, Bassano MA, Verdun E, et al. The OPTimization of interferon for MS study: 375 microg interferon beta-1b in suboptimal responders. *J Neurol*. 2008;255(9):1315-23. Epub 2008/10/01.
55. Hurwitz BJ, Jeffery D, Arnason B, Bigley K, Coyle P, Goodin D, et al. Tolerability and safety profile of 12- to 28-week treatment with interferon beta-1b 250 and 500 microg QOD in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group pilot study. *Clin Ther*. 2008;30(6):1102-12. Epub 2008/07/22.
56. Sarchielli P, Zaffaroni M, Floridi A, Greco L, Candelieri A, Mattioni A, et al. Production of brain-derived neurotrophic factor by mononuclear cells of patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate, interferon-beta 1a, and high doses of immunoglobulins. *Mult Scler*. 2007;13(3):313-31. Epub 2007/04/19.

57. Double-blind randomized multicenter dose-comparison study of interferon-beta-1a (AVONEX): rationale, design and baseline data. *Mult Scler.* 2001;7(3):179-83. Epub 2001/07/28.
58. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler.* 2000;6(4):255-66. Epub 2000/08/30.

E4, Endpunkte nicht erfüllt (n=4)

59. Granger CV, Wende K, Brownscheidle CM. Use of the FIM instrument in a trial of intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists.* 2003;82(6):427-36.
60. Weinstein A, Schwid SIL, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Archives of Neurology.* 1999;56(3):319-24.
61. Whitaker JN, Kachelhofer RD, Bradley EL, Burgard S, Layton BA, Reder AT, et al. Urinary myelin basic protein-like material as a correlate of the progression of multiple sclerosis. *Annals of Neurology.* 1995;38(4):625-32.
62. Siger-Zajdel M, Lewanska M, Zaleski K, Czlonkowska A, Kwiecinski H, Losy J, et al. [Open trial of the effectiveness of interferon beta 1a (Avonex) in the treatment of multiple sclerosis in Poland: MRI results]. *Neurol Neurochir Pol.* 2003;37(6):1185-97. Epub 2004/06/04. Badanie otwarte oceny skuteczności działania interferonu beta 1A (Avonexu) w leczeniu stwardnienia rozsianego w Polsce. Wyniki analizy badania rezonansu magnetycznego.

E5, Studientypen nicht erfüllt (n=14)

63. Rossi S, Motta C, Studer V, De Chiara V, Barbieri F, Monteleone F, et al. Effect of glatiramer acetate on disease reactivation in MS patients discontinuing natalizumab. *European Journal of Neurology.* 2013;20(1):87-94.
64. Ribbons KA, Agland S, Schofield P, Brown K, McElduff P, Lechner-Scott J. Disease modifying multiple sclerosis treatments improve cognitive function in a routine clinical setting. *Multiple Sclerosis.* 2012;18 (5):693-4.

65. Reder A, Goodin D, Ebers G, Cutter G, Kremenchutzky M, Oger J, et al. Clinical outcomes for interferon-beta-1b versus placebo, 21 years following randomisation. *Multiple Sclerosis*. 2011;1):S220-S1.
66. Ebers GC, Traboulsee A, Li D, Langdon D, Reder AT, Goodin DS, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2010;81(8):907-12.
67. Melanson M, Grossberndt A, Klowak M, Leong C, Frost EE, Prout M, et al. Fatigue and cognition in patients with relapsing multiple sclerosis treated with interferon beta. *International Journal of Neuroscience*. 2010;120(10):631-40.
68. Reder AT, Ebers G, Cutter G, Kremenchutzky M, Goodin D, Oger J, et al. Survival analysis 21 years after the initiation of the pivotal interferon beta-1b trial in patients with RRMS. *Multiple Sclerosis*. 2010;1):S318-S9.
69. Russo P, Paolillo A, Caprino L, Bastianello S, Bramanti P. Effectiveness of interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: An Italian cohort study. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2004;10(4):511-8.
70. Onesti E, Bagnato F, Tomassini V, Volante G, Denaro F, Frontoni M, et al. Interferon beta treatment of MS in the daily clinical setting: A 3-year post-marketing study. *Neurological Sciences*. 2003;24(5):340-5.
71. Balabanov R, Lisak D, Beaumont T, Lisak RP, Dore-Duffy P. Expression of urokinase plasminogen activator receptor on monocytes from patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Effect of glatiramer acetate (copolymer 1). *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2001;8(6):1196-203.
72. O'Connor P. Interferon-beta1a reduced relapses at 2 years in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Evidence-Based Medicine*. 1999;4(3):74-5.
73. Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Picconi O, et al. Longitudinal changes in social functioning in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: results from the COGIMUS (COGNitive Impairment in MULTiple Sclerosis) study (II). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2012;21(7):1111-21. Epub 2011/09/29.
74. Tedeholm H, Skoog B, Hillert J, Runmarker B, Stawiarz L, Oluf A. [Early immunotherapy in MS reduces the risk of later disability. The secondary progressive course is delayed, according to a study with virtual placebo]. *Lakartidningen*. 2007;104(22):1684-8. Epub 2007/07/03. Tidig immunterapi vid MS minskar risk for senare handikapp. Sekundarprogressivt forlopp fordrops, enligt studie med virtuell placebo.

75. Siddiqui MA, Wellington K. Intramuscular interferon-beta-1a: in patients at high risk of developing clinically definite multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2005;19(1):55-61; discussion 3-4. Epub 2005/01/18.
76. Hartung HP, Flachenecker P, Weilbach FX, Rieckmann P. [PRISMS Study. Interferon-beta 1a (Rebif) in relapsing multiple sclerosis]. *Nervenarzt*. 1999;70(2):182-5. Epub 1999/03/31. Die PRISMS-Studie. Interferon-beta 1a (Rebif) bei schubformiger multipler Sklerose.
77. Cocco E, Marchi P, Floris G, Mascia MG, Deriu M, Sirca A, Mamusa E, Lai M, Mura M, Mallarini G, Marrosu MG. Effect of dose and frequency of interferon beta-1a administration on clinical and magnetic resonance imaging parameters in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Functional neurology*. 2006;21(3):145-9.

E6, Studiendauer nicht erfüllt (n=7)

78. Singer B, Bandari D, Cascione M, LaGanke C, Huddleston J, Bennett R, et al. Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferonbeta-1a versus subcutaneous interferonbeta-1b: Results of the randomized, multicenter, Phase IIIb REFORMS study. *BMC Neurology*. 2012;12(154).
79. De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, Blevins G, Drulovic JS, Issard D, et al. Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Further outcomes from the IMPROVE study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012;312(1-2):97-101.
80. De Stefano N, Curtin F, Stubinski B, Blevins G, Drulovic J, Issard D, et al. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010;16(7):888-92.
81. Anderson G, Meyer D, Herrman CE, Sheppard C, Murray R, Fox EJ, et al. Tolerability and safety of novel half milliliter formulation of glatiramer acetate for subcutaneous injection: An open-label, multicenter, randomized comparative study. *Journal of Neurology*. 2010;257(11):1917-23.
82. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, Sormani MP, Wolinsky JS, Comi G. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". *Neurology*. 2001;57(4):731-3.
83. Rudge P, Miller D, Crimlisk H, Thorpe J. Does interferon beta cause initial exacerbation of multiple sclerosis? [3]. *Lancet*. 1995;345(8949):580.
84. Knobler RL, Panitch HS, Braheny SL, Sipe JC, Rice GP, Huddleston JR, et al. Systemic alpha-interferon therapy of multiple sclerosis. *Neurology*. 1984;34(10):1273-9. Epub 1984/10/01.

A1, Patientenpopulation trifft zu (n=2)

85. De Stefano, N., Comi, G., Kappos, L., Freedman, M. S., Polman, C. H., Uitdehaag, B. M., Hennessy, B., Casset-Semanaz, F., Lehr, L., Stubinski, B., Jack, D. L. & Barkhof, F. 2013. Efficacy of subcutaneous interferon beta-1a on MRI outcomes in a randomised controlled trial of patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
86. Edan, G., Kappos, L., Montalban, X., Polman, C. H., Freedman, M. S., Hartung, H. P., Miller, D., Barkhof, F., Herrmann, J., Lanius, V., Stemper, B., Pohl, C., Sandbrink, R. & Pleimes, D. 2013. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.

A2, Intervention trifft zu (n=0)

-

A3, Studientypen trifft zu (n=2)

87. Rudick RA, Kappos L, Kinkel R, Clanet M, Phillips JT, Herndon RM, et al. Gender effects on intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Analysis of 1406 patients. *Multiple Sclerosis*. 2011;17(3):353-60.
88. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman AD, Lisak RP, Myers LW, et al. Glatiramer acetate (Copaxone): Comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Multiple Sclerosis*. 2003;9(6):585-91.
89. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, Cutter G, Kremenchutzky M, Oger J, Langdon D, Rametta M, Beckmann K, DeSimone TM, Knappertz V. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN b-1b trial. *Neurology*. 2012;78(17):1315-22.

A4, Publikationstyp trifft zu (n=87)⁶⁸

⁶⁸ Folgende Volltexte konnten nicht gefunden werden:

- Sibley WA. Clinical efficacy of interferon beta-1b in multiple sclerosis: The US/Canadian multicentre trial evidence. *Clinical Immunotherapeutics*. 1996;5(SUPPL. 1):41-6.

90. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, You X, Foulds P, Rudick RA. Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical parameters: results from a trial of intramuscular interferon 1a. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) [Internet]. 2011; 17(6):[734-42 pp.]. Adresse: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/663/CN-00804663/frame.html>.
91. Teitelbaum D, Arnon R, Sela M, Abramsky O. [Clinical trial of copolymer 1 in multiple sclerosis]. Harefuah [Internet]. 1989; 116(9):[453-6 pp.]. Adresse: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/332/CN-00063332/frame.html>.
92. Salama HH, Abu-Hashim EM, Bakry MA, Zhang J, Mongui A. Twelve-month comparative study of the impacts of IFN β -1a (Avonex), IFN β -1b (Betaseron) and Glatiramer acetate (Copaxone) on the clinical, MRI and immunological responses in relapsing-remitting multiple sclerosis [abstract]. Neurosciences (Official Journal of the Pan Arab Union of Neurological Sciences) [Internet]. 2003; 8(1 Suppl):[93-4 pp.]. Adresse: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/787/CN-00625787/frame.html>.
93. Paty DW. Interferon-beta 1a (REBIF) in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: the MRI results of a large multicentre study. Multiple Sclerosis [Internet]. 1997; 3 Suppl:[269 p.]. Adresse:

-
- B B. Immunomodulation of multiple sclerosis with interferon beta-1b: High-dose/high-frequency concept has proven itself. [German] Immunomodulation der multiplen sklerose mit interferon beta-1b: Hochdosis-hochfrequenz-konzept hat sich bewahrt. Neurologie und Rehabilitation. 2007;13(5):291-2.
 - Li DKB, Paty DW, Koopmans RA, Zhao G. The effects of interferon beta-1b in multiple sclerosis as assessed by MRI. Clinical Immunotherapeutics. 1996;5(SUPPL. 1):47-54.
 - Calabresi PA, Arnold D, Balcer L, Boyko A, Kieseier BC, Pelletier J, et al. Rationale and design for a study to evaluate the efficacy and safety of PEGylated interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis. Journal of Neurology. 2010;257:S148-S9.
 - Singer B, Brod S, Coyle P, Cohen B, Tobias K, Bennett R, et al. Efficacy of interferon beta-1a 44 MCG subcutaneous in two relapsing multiple sclerosis patient cohorts by baseline Expanded Disability Status Scale score. Journal of Neurology. 2009;256:S166
 - Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. Neurology. 2001;57(12 SUPPL. 5):S25-S30
 - Bayas A, Rieckmann P. Beta interferons in multiple sclerosis. Internistische Praxis. 2001;41(1):164-6.
 - Fernandez O, Antiguada A, Arbizu T, Capdevila A, De Castro P, Correa De Sa JC, et al. A randomized multicentric study on the effects of natural beta interferon treatment in multiple sclerosis during 'relapsing-remitting' with nuclear magnetic resonance. [Italian] STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO SULL'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON INTERFERONE beta NATURALE NELLA SCLEROSI MULTIPLA A DECORSO 'RELAPSING-REMITTING' VALUTATA CON RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE. Nuova Rivista di Neurologia. 1995;5(6 SUPPL. 1):3-4.

<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/778/CN-00625778/frame.html>.

94. Liu C, Blumhardt LD. Interferon beta-1A (REBIF) reduces disability in relapsing-remitting MS: analysis by area under disability/time curves. *Multiple Sclerosis* [Internet]. 1999; 5 Suppl 1:[S98 p.]. Adresse: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/892/CN-00337892/frame.html>.
95. Schiffer RB, Johnson KP, Brooks BR, Cohen J, Ford CC, Goldstein J, et al. Copolymer-1 reduces the relapse rate and positively influences disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multi-center double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Neurology* [Internet]. 1995; 2:[103 p.]. Adresse: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/541/CN-00225541/frame.html>.
96. Wolinsky J, Narayana P, Nelson F, Datta S, Cofield S, Cutter G. The CombiRx trial: A multi-center, double-blind, randomized study comparing the combined use of interferon beta-1a and glatiramer acetate to either agent alone in participants with relapsing remitting multiple sclerosis - MRI outcomes. Meeting Abstr acts 1 Abstract meeting 62 4th American Academy of Neurology Annual Meeting *Neurology* [Internet]. 2012; 78:[S11.002 p.]. Adresse: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/593/CN-00839593/frame.html>.
97. Rudick RA, Lee JC, Pepler R, Ransohoff R. Cytokine changes with IFNB-1A (AVONEX) treatment: results from controlled clinical trials. *Multiple Sclerosis* [Internet]. 1997; 3 Suppl:[276 p.]. Adresse: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/773/CN-00625773/frame.html>.
98. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis (*New England Journal of Medicine* (2012) 367 (1087-1097)). *New England Journal of Medicine*. 2012;367(17):1673.
99. Carroll CA, Oleen-Burkey MA. Assessing variations in transitions in employment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with either laquinimod, interferon beta 1-a or placebo: Exploratory evidence from the United States substudy of bravo. *Value in Health*. 2012;15 (4):A149.
100. Vollmer TL, Soelberg Sorensen P, Arnold DL. A placebo-controlled and active comparator phase III trial (BRAVO) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2011;1):S507-S8.

101. Sormani MP, Calabrese M, Signori A, Gallo P, De Stefano N. Modelling the distribution of MRI-derived new cortical lesions in multiple sclerosis. Implications for clinical trials. *Multiple Sclerosis*. 2011;1):S32-S3.
102. Phillips JT, Fox R, Miller D, Kita M, Hutchinson M, Havrdova E, et al. Safety and tolerability of BG-12 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Analyses from the CONFIRM study. *Neurology*. 2012;78 (1 Meeting Abstract).
103. Reder A, Goodin D, Ebers G, Cutter G, Kremenchutzky M, Oger J, et al. Clinical outcomes and cause of death for interferon beta-1b versus placebo, 21 years following randomization. *Neurology*. 2012;78 (1 Meeting Abstract).
104. Miller D, Fox R, Phillips JT, Kita M, Hutchinson M, Havrdova E, et al. Effects of BG-12 on magnetic resonance imaging (MRI) endpoints in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Data from the phase 3 CONFIRM study. *Neurology*. 2012;78 (1 Meeting Abstract).
105. Wolinsky J, Narayana P, Nelson F, Datta S, Cofield S, Cutter G, et al. The CombiRx trial: A multi-center, double-blind, randomized study comparing the combined use of interferon beta-1a and glatiramer acetate to either agent alone in participants with relapsing remitting multiple sclerosis - MRI outcomes. *Neurology*. 2012;78 (1 Meeting Abstract).
106. Arnold D, Brinar V, Cohen J, Coles A, Confavreux C, Fisher E, et al. Effect of Alemtuzumab vs. Rebif on Brain MRI measurements: Results of CARE-MS I, a phase 3 study. *Neurology*. 2012;78 (1 Meeting Abstract).
107. Fox R, Miller D, Phillips JT, Kita M, Hutchinson M, Havrdova E, et al. Clinical efficacy of BG-12 in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Data from the phase 3 CONFIRM study. *Neurology*. 2012;78 (1 Meeting Abstract).
108. Radue EW, Barkhof F, Cohen J, Holdbrook F, Francis G, Kappos L. MRI analyses in RRMS patients with highly active disease: Results from freedoms and transforms phase 3 studies. *Neurology*. 2012;78 (1 Meeting Abstract).
109. Goodin DS, Hartung HP, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, et al. Neutralizing antibodies to interferon beta-1b multiple sclerosis: A clinico-radiographic paradox in the beyond trial. *Multiple Sclerosis*. 2012;18(2):181-95.
110. Cheriyan J, Kim S, Wolansky LJ, Cook SD, Cadavid D. Impact of inflammation on brain volume in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 2012;69(1):82-8.
111. Calabresi P, Arnold DL, Balcer L, Boyko A, Kieseier BC, Pelletier J, et al. Rationale and design of the advance phase 3 study of pegylated interferon beta-1a

- (PEG-IFN BETA-1A) for relapsing multiple sclerosis (MS). *European Journal of Neurology*. 2011;18:528.
112. Erratum to Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta [Lancet Neurol, (2010), 9, 381-90]. *The Lancet Neurology*. 2010;9(8):759.
113. Erratum to Methylprednisolone in combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (MECOMBIN study): A multicentre, double-blind, randomised, placebocontrolled, parallel-group trial [Lancet Neurol, (2010), 9, 672-80]. *The Lancet Neurology*. 2010;9(8):759.
114. McFarland HF, Jacobson S, Lublin FD, Wolinsky JS, Conwit R, Narayana PA, et al. HLA in the CombiRx biomarker cohort and controls at baseline. *Multiple Sclerosis*. 2010;1):S349.
115. Calabresi P, Arnold D, Balcer L, Boyko A, Kieseier BC, Pelletier J, et al. The ADVANCE phase 3 study of PEGylated interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: Rationale and design. *Multiple Sclerosis*. 2010;1):S319-S20.
116. Gold R, Heidenreich F, Rieckmann P, Sailer M, Zettl U, Zessack N. Treatment de-escalation after mitoxantrone therapy: First results of a phase IV, multicentre, open-label, randomised study of subcutaneous interferon beta-1a, 44 mcg three times weekly, in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010;1):S308.
117. Ramtahal J, Boggild M, Constantinescu C, Mottershead J, Sharrack B, Ford H, et al. A pilot RCT of Mitoxantrone/Glatiramer Actetate vs Interferon beta-1a in patients with high risk RRMS. *Multiple Sclerosis*. 2010;1):S294-S5.
118. Rudick R, Coyle P, Garcea O, Hartung HP, Miller DH, O'Connor PW, et al. Evaluation of treatment strategies for breakthrough disease in patients with multiple sclerosis: The SURPASS study. *Multiple Sclerosis*. 2010;1):S133-S4.
119. Calabresi PA, Arnold D, Balcer L, Boyko A, Kieseier BC, Pelletier J, et al. Rationale and design for a study to evaluate the efficacy and safety of PEGylated interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2010;257:S148-S9.
120. Cadavid D, Cheriyan J, Skurnick J, Lincoln JA, Wolansky LJ, Cook SD. New acute and chronic black holes in patients with multiple sclerosis randomised to interferon beta-1b or glatiramer acetate. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2009;80(12):1337-43.

121. Oetzel S. Multiple sclerosis: Glatiramer acetate - Already sensible in clinically isolated syndrome and also for adolescents. [German]
122. Saussele T. Multiple sclerosis: Reduction of the center of inflammation by means of oral fumarate BG-12. [German]
123. Zhao G, Traboulsee A, Riddehough A, Zhao Y, Cheng Y, Li D. Can changes of the third ventricular width demonstrate treatment effect in patients with multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis*. 2009;(S):S214.
124. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, et al. Effect of disease-modifying therapies on cortical lesions in multiple sclerosis. A comparison study. *Multiple Sclerosis*. 2009;(S):S14.
125. Singer B, Brod S, Coyle P, Cohen B, Tobias K, Bennett R, et al. Efficacy of interferon beta-1a 44 MCG subcutaneous in two relapsing multiple sclerosis patient cohorts by baseline Expanded Disability Status Scale score. *Journal of Neurology*. 2009;256:S166.
126. O'Connor P, Arnason B, Comi G, Filippi M, Cook S, Goodin D, et al. Interferon beta-1b 500 mcg, interferon beta-1b 250 mcg and glatiramer acetate: Primary outcomes of the betaferon/betaseron efficacy yielding outcomes of a new dose study. *Neurology*. 2008;71 (2):153-4.
127. Saussele T. Reduction of the inflammatory foci by oral fumaric acid ester BG-12 in multiple sclerosis. [German]
128. B B. Immunomodulation of multiple sclerosis with interferon beta-1b: High-dose/high-frequency concept has proven itself. [German]
129. Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, Sandberg-Wollheim M, Rammohan K, Wendt J, et al. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: The EVIDENCE study. *Archives of Neurology*. 2005;62(5):785-92.
130. Patten SB, Metz LM. Interferon beta-1 a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2001;7(4):243-8.
131. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 2001;57(12 SUPPL. 5):S25-S30.
132. Bayas A, Rieckmann P. Beta interferons in multiple sclerosis. *Internistische Praxis*. 2001;41(1):164-6.

133. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Fulton J, Constantinescu CS, Gonzales-Scarano F, et al. Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS: Quantitative MR assessment. *Neurology*. 2000;54(4):813-7.
134. Liu C, Blumhardt LD. Randomised, double blind, placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis analysed by area under disability/time curves. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1999;67(4):451-6.
135. Hartung HP, Hohlfeld R. Interferon-beta 1a in the treatment of multiple sclerosis. [German]
136. Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, Towle VL, Reder AT, Noronha A, et al. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology*. 1996;47(6):1463-8.
137. Li DKB, Paty DW, Koopmans RA, Zhao G. The effects of interferon beta-1b in multiple sclerosis as assessed by MRI. *Clinical Immunotherapeutics*. 1996;5(SUPPL. 1):47-54.
138. Sibley WA. Clinical efficacy of interferon beta-1b in multiple sclerosis: The US/Canadian multicentre trial evidence. *Clinical Immunotherapeutics*. 1996;5(SUPPL. 1):41-6.
139. Fernandez O, Antiguendad A, Arbizu T, Capdevila A, De Castro P, Correa De Sa JC, et al. A randomized multicentric study on the effects of natural beta interferon treatment in multiple sclerosis during 'relapsing-remitting' with nuclear magnetic resonance. [Italian] STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO SULL'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON INTERFERONE beta NATURALE NELLA SCLEROSI MULTIPLA A DECORSO 'RELAPSING-REMITTING' VALUTATA CON RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE. *Nuova Rivista di Neurologia*. 1995;5(6 SUPPL. 1):3-4.
140. Pachner AR, Cadavid D, Wolansky L, Skurnick J. Effect of anti-IFN antibodies on MRI lesions of MS patients in the BECOME study. *Neurology*. 2009;73(18):1485-92. Epub 2009/11/04.
141. Barbero P, Bergui M, Versino E, Ricci A, Zhong JJ, Ferrero B, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial) II: analysis of MRI responses to treatment and correlation with Nab. *Mult Scler*. 2006;12(1):72-6. Epub 2006/02/08.
142. Panitch H, Goodin D, Francis G, Chang P, Coyle P, O'Connor P, et al. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. *J Neurol Sci*. 2005;239(1):67-74. Epub 2005/09/20.

143. Sandberg-Wollheim M, Bever C, Carter J, Farkkila M, Hurwitz B, Lapiere Y, et al. Comparative tolerance of IFN beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis. The EVIDENCE study. *J Neurol.* 2005;252(1):8-13. Epub 2005/01/18.
144. Zvartau ME, Kaon K, Lisak RF, Kan OA, Skoromets AA. [A comparative evaluation of immunomodulating drugs in the treatment of remitting multiple sclerosis]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova / Ministerstvo zdravookhraneniia i meditsinskoi promyshlennosti Rossiiskoi Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov [i] Vserossiiskoe obshchestvo psikiat.* 2004;104(7):66-71. Epub 2004/09/07. Sravnitel'naia otsenka immunomoduliruiushchikh preparatov dlia lecheniia remittiruiushchego rasseiannogo skleroza.
145. Beta interferons for multiple sclerosis. *Med Lett Drugs Ther.* 2002;44(1141):88-9. Epub 2002/10/17.
146. Chofflon M, Ben-Amor AF. Long-term benefits of early and high doses of interferon beta-1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002;104(3):244-8. Epub 2002/07/20.
147. [New immunomodulator for multiple sclerosis patients. 30% fewer relapse rates]. *MMW Fortschr Med.* 2002;Suppl 2:88. Epub 2002/06/20. Neuer Immunomodulator fur Multiple-Sklerose-Patienten. 30% niedrigere Schubrate.
148. Liu C, Blumhardt LD. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a categorical disability trend analysis. *Mult Scler.* 2002;8(1):10-4. Epub 2002/04/09.
149. [Superiority of interferon beta-1b in comparison with interferon beta-1a in multiple sclerosis. 2 years outcomes reveal that clinical advantages increase over time]. *Krankenpflege Journal.* 2001;39(10-12):332-4. Epub 2002/02/23. Uberlegenheit von Interferon Beta-1b im Vergleich zu Interferon Beta-1a bei multipler Sklerose. Zweijahriges Ergebnisse zeigen, dass die klinischen Vorteile im Laufe der Zeit zunehmen.
150. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology.* 2001;56(12):1628-36. Epub 2001/06/27.
151. Liu C, Blumhardt LD. Benefits of glatiramer acetate on disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. An analysis by area under disability/time curves. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *J Neurol Sci.* 2000;181(1-2):33-7. Epub 2000/12/02.

152. Zhao GJ, Koopmans RA, Li DK, Bedell L, Paty DW. Effect of interferon beta-1b in MS: assessment of annual accumulation of PD/T2 activity on MRI. UBC MS/MRI Analysis Group and the MS Study Group. *Neurology*. 2000;54(1):200-6. Epub 2000/01/15.
153. Goodkin DE. Interferon beta therapy for multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352(9139):1486-7. Epub 1998/11/20.
154. Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b: experience during the first three years. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1996;47(4):889-94. Epub 1996/10/01.
155. Interferon beta-1A for relapsing multiple sclerosis. *Med Lett Drugs Ther*. 1996;38(979):63-4. Epub 1996/07/19.
156. Kinnunen E. [Beta interferon and multiple sclerosis]. *Duodecim; laaketieteellinen aikakauskirja*. 1996;112(24):2368-73. Epub 1996/01/01. Beetainterferoni ja multipeliskleroosi.
157. Petri T, Weber-Diehl F. Interferon beta-1b for the treatment of multiple sclerosis. *Journal of biotechnology*. 1995;43(1):74-5. Epub 1995/11/21.
158. Koopmans RA, Paty DW. Magnetic resonance imaging as an outcome measure in the treatment of multiple sclerosis: results of the interferon beta trial. *Mult Scler*. 1995;1 Suppl 1:S22-3. Epub 1995/01/01.
159. Polman CH, Barkhof F, van Loenen AC, Lucas CJ, Koetsier JC. [Treatment of multiple sclerosis using recombinant interferon-beta]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1994;138(1):7-10. Epub 1994/01/01. Behandeling van multipele sclerose met recombinant interferon-beta.
160. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993;43(4):662-7. Epub 1993/04/01.
161. Clapin A. Approved Beta interferons in relapsing-remitting multiple sclerosis: is there an odd one out? *J Cent Nerv Syst Dis*. 2012;4:135-45.
162. Fernandez O. Clinical utility of glatiramer acetate in the management of relapse frequency in multiple sclerosis. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2012;4:117-33.
163. Fox RJ. In the coming year we should abandon interferons and glatiramer acetate as first-line therapy for MS: yes. *Mult Scler*. 2013;19(1):24-5.

164. Hillert J. In the coming year we should abandon interferons and glatiramer acetate as first line therapy for MS: no. *Mult Scler.* 2013;19(1):26-8.
165. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC, Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2013;81(2):184-192.
166. Bar-Or A, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Giovannoni G, Selmaj K, O'Gorman J, Stephan M, Dawson KT. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol.* 2013;260(9):2297–2305.
167. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Kita M, Havrdova E, O'Gorman J, Zhang R, Novas M, Vigiuetta V, Dawson KT. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol.* 2013;260(9):2286-96.
168. Serra A, Fox RJ, Serra A, Fox RJ. Dimethyl fumarate for relapsing MS. *Neurology: Clinical Practice.* 2013;3(3):249-253.
169. Havrdova, E., Fox, R. J., Miller, D., Phillips, J. T., Kita, M., Hutchinson, M., Yang, M., Zhang, R., Novas, M., Vigiuetta, V., Dawson, K. T., Havrdova, E., Fox, R. J., Miller, D., Phillips, J. T., Kita, M., Hutchinson, M., Yang, M., Zhang, R., Novas, M., Vigiuetta, V. & Dawson, K. T. 2012. Clinical outcomes with BG-12 treatment in CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis), a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Journal of Neurology*, 259, 36.
170. Havrdova, E., Phillips, J. T., Fox, R. J., Miller, D., Kita, M., Hutchinson, M., Raghupathi, K., Yuan, H., Novas, M., Sweetser, M. T., Vigiuetta, V., Dawson, K. T., Havrdova, E., Phillips, J. T., Fox, R. J., Miller, D., Kita, M., Hutchinson, M., Raghupathi, K., Yuan, H., Novas, M., Sweetser, M. T., Vigiuetta, V. & Dawson, K. T. 2012. Safety and tolerability of BG-12 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the phase 3 CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) study. *Journal of Neurology*, 259, 105.
171. Hutchinson, M., Fox, R. J., Miller, D., Phillips, J. T., Kita, M., Havrdova, E., Yang, M., Zhang, R., Novas, M., Vigiuetta, V., Dawson, K. T., Hutchinson, M., Fox, R. J., Miller, D., Phillips, J. T., Kita, M., Havrdova, E., Yang, M., Zhang, R., Novas, M., Vigiuetta, V. & Dawson, K. T. 2012. Effect of BG-12 in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) study. *Journal of Neurology*, 259, 105-106.

172. Hutchinson, M., Fox, R. J., Phillips, J. T., Miller, D. H., Havrdova, E., Kita, M., Yang, M., Zhang, R., Novas, M., Sweetser, M. T., Vigiuetta, V., Dawson, K. T., Hutchinson, M., Fox, R. J., Phillips, J. T., Miller, D. H., Havrdova, E., Kita, M., Yang, M., Zhang, R., Novas, M., Sweetser, M. T., Vigiuetta, V. & Dawson, K. T. 2013. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing-remitting multiple sclerosis in the phase 3 CONFIRM study. *Multiple Sclerosis*, 19, 683.
173. Messori, A., Fadda, V., Maratea, D., Trippoli, S., Fadda, V., Messori, A., Maratea, D. & Trippoli, S. 2013. Intramuscular IFN β -1a in multiple sclerosis: 'no proof of effectiveness' or 'proof of no effectiveness'? *European Journal of Neurology*, 20, 131-131.
174. Miller, D., Fox, R. J., Phillips, J. T., Kita, M., Hutchinson, M., Havrdova, E., MacManus, D., Yousry, T., Zhang, R., Vigiuetta, V., Dawson, K. T., Miller, D., Fox, R. J., Phillips, J. T., Kita, M., Hutchinson, M., Havrdova, E., MacManus, D., Yousry, T., Zhang, R., Vigiuetta, V. & Dawson, K. T. 2012. Effects of BG-12 on magnetic resonance imaging outcomes in CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis), a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Journal of Neurology*, 259, 36-37.
175. Reder, A. T., Goodin, D., Ebers, G., Cutter, G., Rametta, M., Kremenchutzky, M., Oger, J., Langdon, D., Beckmann, K., Reder, A. T., Goodin, D., Ebers, G., Cutter, G., Rametta, M., Kremenchutzky, M., Oger, J., Langdon, D. & Beckmann, K. 2012. Survival outcomes and cause of death from the 21-year long-term follow-up study. *Multiple Sclerosis*, 18, 1865.
176. Reder, A. T., Goodin, D., Ebers, G., Cutter, G., Rametta, M., Kremenchutzky, M., Oger, J., Langdon, D., Beckmann, K., Reder, A. T., Goodin, D., Ebers, G., Cutter, G., Rametta, M., Kremenchutzky, M., Oger, J., Langdon, D. & Beckmann, K. 2013. MS-related causes of death and clinical outcomes in patients from the 21-year long-term follow-up study of interferon beta-1b. *Multiple Sclerosis*, 19, 680-681.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Register: Clinicaltrials.gov

Registereintrag clinicaltrials.gov	Einschlusskriterium nicht erfüllt (E1-6) oder Ausschlussgrund (A1-3)
1. Biogen, Idec Efficacy and Safety of BG00012 in MS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168701 .	E3
2. Biogen, Idec 2009. A 24-Hour Pharmacokinetic Determination of BG00012 After Single-Day Oral Administration in Subjects With MS. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837785 .	E2
3. Biogen, Idec 2011. Efficacy and Safety of Oral BG00012 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. February http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420212 .	eingeschlossen
4. Biogen, Idec 2011. Efficacy and Safety Study of Oral BG00012 With Active Reference in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. August http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451451 .	eingeschlossen
5. Biogen, Idec 2012. BG00012 Phase 2 Combination Study in Subjects With Multiple Sclerosis. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156311 .	E2
6. Biogen, Idec 2013. Phase 4 GI Tolerability Study of DMF in Patients With Relapsing Forms of MS in the US. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01873417 .	E5
7. Biogen, Idec 2014. Exploratory Study of the Safety, Tolerability	

Registereintrag clinicaltrials.gov	Einschlusskriterium nicht erfüllt (E1-6) oder Ausschlussgrund (A1-3)
and Efficacy of Multiple Regimens of Natalizumab in Adult Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). August http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405820 .	E2
8. Biogen, Idec 2015. Effectiveness of DMF and Its Impact on PROs in Suboptimal GA Responders With RMS. July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903291 .	E5
9. Biogen, Idec 2016. Long-Term Safety and Efficacy Study of Oral BG00012 Monotherapy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835770 .	E4
10. Biogen, Idec 2020. Tecfidera (Dimethyl Fumarate) Pregnancy Exposure Registry. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911767 .	E5
11. Biogen, Idec & Biogen Idec Research, Ltd 2019. An Efficacy and Safety Study of BG00012 in Asian Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838668 .	E4
12. Biogen, Idec, Biogen Idec Research, Limited & Biogen Idec, M. A. Inc 2016. A Study Evaluating the Effectiveness of Tecfidera™ (Dimethyl Fumarate) on Multiple Sclerosis (MS) Disease Activity and Patient-Reported Outcomes. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930708 .	E5
13. Rocky Mountain Ms Research Group, L. L. C. & Biogen, Idec 2014. Pilot Study to Assess Disease Stability in a Natalizumab to Dimethyl Fumarate Crossover Design. July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945359 .	E5

Register: ICTRP Serach Portal

226 Einträge insgesamt → Duplikate (18) als ein Eintrag in der Tabelle angezeigt.

Registereinträge ICTRP search portal	Einschlusskriterium nicht erfüllt (E1-6) oder Ausschlussgrund (A1-3)
1. ICTRP. A Multi-center Pilot Study Evaluating the Safety and Feasibility of the eCLIPs™ Family of Products for the Treatment of Unruptured Bifurcation Intracranial Aneurysms [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01957683 . NCT01957683	A1
2. ICTRP. Understanding the behavioural effects of multivitamin supplements: The BEMS study in women [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12613001087741 . ACTRN12613001087741	E2
3. ICTRP. The effect of psycho-education on family caregiver burden with multiple sclerosis patients. - multiple sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT2012121911820N1 . IRCT2012121911820N1	E2
4. ICTRP. Effects of support group interventions on children in families with parental problems related to alcohol, drug abuse, mental illness, family violence, imprisonment or a complicated divorce situation [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN52310507 . ISRCTN52310507	A1
5. ICTRP. Pilot test of feasibility and effects of the implementation of a self-management support intervention for patients with cancer and their family caregivers to reduce pain and related symptoms - ANtiPain [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=DRKS00005034 . DRKS00005034	A1
6. ICTRP. A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Effectiveness of Oral Tecfidera™ (Dimethyl Fumarate) on MS Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the Real-World	A3

Setting [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01930708 . NCT01930708	
7. ICTRP. A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral Prolonged-Release Fampridine (BIIB041) in Japanese Subjects With Multiple Sclerosis Followed by an Open-Label Safety Extension [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01917019 . NCT01917019	E2
8. ICTRP. The children and parents in Focus project: a population-based cluster randomised controlled trial to prevent behavioural and emotional problems in children [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN16513449 ISRCTN16513449	A1
9. ICTRP. Victoria and New South Wales, for parents and caregivers of children aged 2-12 years with a disability and the professionals who work with them, on levels of child behavioural and emotional problems, parenting behaviours and parent stress, compared to a care-as-usual condition for a sub-sample of this population. [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12613000803796 ACTRN12613000803796	A1
10. ICTRP. A Multicenter, Open-Label, 12-Month Observational Study Evaluating the Clinical Effectiveness and Impact on Patient-Reported Outcomes of Oral Tecfidera™ (Dimethyl Fumarate) Delayed-Release Capsules in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis After Suboptimal Response to Glatiramer Acetate [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01903291 . NCT01903291	A2
11. ICTRP. Evaluation of Functional Family Therapy (FFT) in Norway: one-year follow-up of a randomized trial investigating the effect of Functional Family Therapy (FFT) versus general family counseling by the family counseling service for externalizing disorders in adolescents [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN58861782 ISRCTN58861782	E2
12. ICTRP. A clinical and electrophysiological study of the effects of 4-aminopyridine on upper limb impairment in Multiple Sclerosis	

<p>[Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12613000439741. ACTRN12613000439741</p>	E2
<p>13. ICTRP. Volunteer contact: A randomized controlled trial on the effectiveness of an individual life-review intervention for people of 65 years and older with mild to moderate depression symptoms. - Volunteer contact [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR3949. NTR3949</p>	A1
<p>14. ICTRP. A randomized, open-label phase III study of Clarithromycin, Sulfamethoxazole/Trimethoprim or observation in combination with standard therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma - SUTRICA [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-004424-38-DK. EUCTR2012-004424-38-DK</p>	A1
<p>15. ICTRP. A placebo-controlled, randomized, double-blind trial of the effects of modified release 4-aminopyridine (fampridine) on upper limb impairment in Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12613000331730. ACTRN12613000331730</p>	E2
<p>16. ICTRP. The effectiveness of Assertive Community Treatment (ACT) enhanced with evidence based interventions vs. standard ACT: an open randomized controlled trial [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN37364372. ISRCTN37364372</p>	A1
<p>17. ICTRP. Intervention for foster care: Effectivity of Video-feedback Intervention to Promote Positive Parenting in Foster Care (VIPP-FC). - VIPP-FC [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR3899. NTR3899</p>	A1
<p>18. ICTRP. A randomized, open-label, active controlled study to determine the efficacy of the Embrace Care in maintaining normothermia (36.5°C to 37.5°C) in low-birth-weight (LBW) neonates (1500 to 2000 grams) as compared to the currently available routine practice of attempting to maintain normothermia in the community setting. - nil [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2013/02/003439. CTRI/2013/02/003439</p>	A1
<p>19. ICTRP. A Phase I, Open-Label, Multicenter, Three-Period, One-</p>	

<p>Sequence Study To Investigate The Effect Of Rifampin On The Pharmacokinetics Of A Single Oral Dose Of 960 Mg Of Vemurafenib [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01765543 . NCT01765543</p>	E2
<p>20. ICTRP. International Randomised Controlled Trial for the Treatment of Newly Diagnosed Ewing's Sarcoma Family of Tumours - Euro Ewing 2012 [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-002107-17-GB. ECTR2012-002107-17-GB</p>	A1
<p>21. ICTRP. Comparison of the Effects of Organized Sensory Stimulation Program by The Nurse and Family on level of Conciousness and Cognitive -Behavioral State in Head Injury Comatose Patients [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT20111126221N9. IRCT20111126221N9</p>	A1
<p>22. ICTRP. Preventing alcohol misuse in young people: An exploratory trial of the Kids, Adults Together (KAT) Programme [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN80672127. ISRCTN80672127</p>	A1
<p>23. ICTRP. The efficacy of developmental attachment-based play therapy on developmental trauma disorder symptoms in children from 3 to 9 years old - [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201207035280N8. IRCT201207035280N8</p>	A1
<p>24. ICTRP. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-003056-36-HU. ECTR2012-003056-36-HU</p>	A1
<p>25. ICTRP. Do parents of children ages 3-7 years who are attending an Incredible Years Parent programme (IYP) have better outcomes by having extra in home support service to help implement new parenting strategies compared to those who just attend Incredible Years Parent programme (IYP). [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12612000878875. ACTRN12612000878875</p>	A1
<p>26. ICTRP. A multicenter, prospective, randomized clinical trial for</p>	

patients with relapsed osteosarcoma - ISG Os Rec [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-001010-42-IT . EUCTR2012-001010-42-IT	A1
27. ICTRP. The acceptability of and preference among four oral dosage forms in infants and preschool children in the Netherlands: a randomised cross over trial [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN63138435 . ISRCTN63138435	A1
28. ICTRP. A Phase IIa Multi-centre Randomised Double-Blind Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of AZD8931 in Combination with Paclitaxel versus Paclitaxel alone in Patients with Metastatic, Gastric or Gastro-oesophageal Junction, Cancer who progress following First Line Therapy and are Ineligible for Treatment with trastuzumab by HER2 Status (SAGE) - SAGE [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005194-23-GB . EUCTR2011-005194-23-GB	A1
29. ICTRP. A Single-Institutional, Phase II, Open-label, Single Arm Trial of Famitinib Malate in in HER2-negative Metastatic Breast Cancer [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01653574 . NCT01653574	A1
30. ICTRP. Implementation and Evaluation of a Needs- and Community-Based Managed Mental Healthcare for Children and Adolescents after Abuse and Neglect - Case-Management Intervention Study - CANMANAGE [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=DRKS00003979 . DRKS00003979	A1
31. ICTRP. Improving End of Life Care in Head and Neck Cancer [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01632969 . NCT01632969	A1
32. ICTRP. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Exploratory Study to Assess the Effect of Treatment With Prolonged-Release Fampridine (BIIB041) 10 mg Twice Daily on Walking Ability and Balance in Subjects with Multiple Sclerosis (MOBILE) [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000368-90-BE . EUCTR2012-000368-90-BE	E2

<p>33. ICTRP. The effect of Simulation and Demonstration Training on Baccalaureate nursing Student's Skill and Self Confidence Related to Placement Peripheral Intravenous Line in Pediatric [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201204078315N4. IRCT201204078315N4</p>	A1
<p>34. ICTRP. Reducing stress and supporting positive relations in families of young children with type 1 diabetes: A randomized controlled study for evaluating the effects of the DELFIN parenting program - DELFIN parenting program [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=DRKS00003856. DRKS00003856</p>	A1
<p>35. ICTRP. A PHASE III MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY COMPARING CONSOLIDATION WITH (90)YTTRIUM-LABELED IBRITUMOMAB TIUXETAN (ZEVALIN®) RADIOIMMUNOTHERAPY VS AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION (ASCT) IN PATIENTS WITH RELAPSED FOLLICULAR LYMPHOMA (FL) AGED 18-65 YEARS - FIL_FLAZ-12 [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000251-14-IT. EUCTR2012-000251-14-IT</p>	A1
<p>36. ICTRP. Effectiveness of Brain-Based Learning and Animated Cartoons for Enhancing Healthy Habits among School Children in Khon Kaen, Thailand [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12612000397819. ACTRN12612000397819</p>	A1
<p>37. ICTRP. A Phase IIb, Double-blind, Randomized, Mono-center, Placebo-controlled Study With Crossover Design Characterizing the Effects of Prolonged-release Fampridine Treatment on Ambulatory Function in Patients With Multiple Sclerosis Using Detailed Gait Analysis Based on Kinematic and Kinetic Parameters [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01576354. NCT01576354</p>	E2
<p>38. ICTRP. A Multi-center, Open-Label, Adaptive, Randomized Study of Palifosfamide-tris, a Novel DNA Crosslinker, in Combination with Carboplatin and Etoposide (PaCE) Chemotherapy versus Carboplatin and Etoposide (CE) Alone in Chemotherapy Naïve Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-</p>	A1

006134-17-GB. EUCTR2011-006134-17-GB	
39. ICTRP. A Phase II, Multicentre, Randomised, Two-Arm, Parallel Group, Double-Blind, Placebo controlled Study of the Steroid Sulfatase Inhibitor PGL2001 with concomitant administration of NETA (norethisterone acetate) for the treatment of symptoms related to endometriosis - AMBER [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005167-24-HU . EUCTR2011-005167-24-HU	A1
40. ICTRP. An open-label, multiple-dose, two-treatment period study to evaluate the effect of oral BAF312 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a monophasic oral contraceptive in healthy female volunteers [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-006043-30-NL . EUCTR2011-006043-30-NL	A1
41. ICTRP. FAME - Fampyra outcome measures study: a study of responsiveness of different outcome measures to Fampyra treatment. - FAME [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-006151-10-DK . EUCTR2011-006151-10-DK	A1
42. ICTRP. A double blind, randomized, placebo controlled, crossover study of the effectiveness of oral fampridine in improving upper limb function in progressive multiple sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-002561-38-IE . EUCTR2011-002561-38-IE	E2
43. ICTRP. An Open-label, Proof of Concept Study to Evaluate Multiple Gait and Balance Parameters After Withdrawal of Dalfampridine-ER 10 mg in Subjects With MS [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01535664 . NCT01535664	E2
44. ICTRP. Evaluation of an initial assessment palliative care clinic for new clients referred to palliative care by retrospective case note audit. [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12612000111875 . ACTRN12612000111875	A1
45. ICTRP. A randomized controlled trial of a preventive support group intervention aimed at preventing problem development in children of parents with mental disorder or substance use disorder [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN4803	A1

2451. ISRCTN48032451	
46. ICTRP. “A phase II study of cisplatin plus cyclophosphamide for patients with previously treated, advanced, triple receptor negative breast cancer” [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020835-38-IT . EUCTR2010-020835-38-IT	A1
47. ICTRP. For patients with ureteral stents does the use of a continuous low-dose antibiotic treatment reduce the risk of urinary tract infections and stent related symptoms compared with periinterventional antibiotic prophylaxis only? [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN1261200002886 . ACTRN1261200002886	A1
48. ICTRP. Phase II trial on safety and activity of intensive short-term chemoimmunotherapy in HIV-positive patients with Burkitt's lymphoma. [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-003487-75-IT . EUCTR2011-003487-75-IT	A1
49. ICTRP. Family-Based Prevention of Mental Health Problems in HIV/AIDS-Affected Children (R34MH084679-01A1) [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01509573 . NCT01509573	A1
50. ICTRP. Efficacy of a web-based Individual Coping and Alcohol-Intervention Program (web-ICAIP) for children of parents with alcohol problems: A randomized controlled trial [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN41545712 . ISRCTN41545712	A1
51. ICTRP. The Signal-Trial: Evaluation of a screening tool for psychosocial problems in cancer genetics. - Signaal-trial [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR3205 . NTR3205	E1
52. ICTRP. An Open-Label, Multicenter, Multinational Study to Assess the Effect of Long-Term Prolonged-Release Fampridine (BIIB041) 10 mg Twice Daily on Quality of Life as Reported by Subjects With Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01480076 . NCT01480076	E2
53. ICTRP. Randomized open label clinical trial directed to optimize the	

duration of empirical antimicrobial therapy in haematologic patients with febrile neutropenia [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005152-34-ES . EUCTR2011-005152-34-ES	A1
54. ICTRP. The effectiveness of a classroom psychoeducational intervention with parental components (ScHools Alcohol Harm Reduction Programme) and TATI (Talking to Children About Tough Issues) Alcohol Misuse Prevention Programme (STAMPP) in reducing hazardous drinking and the harms associated with alcohol use in school pupils compared with education as usual (EAU) [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN47028486 . ISRCTN47028486	A1
55. ICTRP. An Open-Label, Multicenter, Multinational Study to Assess the Effect of Long-Term Prolonged-Release Fampridine (BIIB041) 10 mg Twice Daily on Quality of Life as Reported by Subjects with Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-003507-38-GB . EUCTR2011-003507-38-GB	E2
56. ICTRP. Dalfampridine to Improve Imbalance in Multiple Sclerosis: A Pilot Study [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01444300 . NCT01444300	E2
57. ICTRP. Fampridine treatment to improve fatigue in Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12611000799954 . ACTRN12611000799954	E2
58. ICTRP. Vulnerable children aged 0-3 years, case managed by child protection or family services will attend 25 hours/week of enhanced attachment focussed childcare for at least three years and be compared with vulnerable children aged 0-3 years case managed by child protection or family services receiving case management only [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12611000768998 . ACTRN12611000768998	E2
59. ICTRP. A randomized clinical trial looking at disabling fatigue in multiple sclerosis occurs frequently. How should it be treated? A randomized clinical trial [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN6952	E2

0623. ISRCTN69520623	
60. ICTRP. A randomized clinical trial disabling fatigue in multiple sclerosis occurs frequently. How should it be treated? [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN58583714 . ISRCTN58583714	E2
61. ICTRP. Disabling fatigue in multiple sclerosis occurs frequently : How should it be treated? A randomized clinical trial [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN82353628 . ISRCTN82353628	E2
62. ICTRP. Targeted school based intervention to improve depressive symptoms among at risk Chilean adolescents - a randomized controlled trial [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN33871591 . ISRCTN33871591	A1
63. ICTRP. A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Discontinuation Study Followed by an Open-label Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Amifampridine Phosphate (3,4- Diaminopyridine Phosphate) in Subjects with Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS) [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021850-20-DE . EUCTR2010-021850-20-DE	A1
64. ICTRP. A Randomized Controlled Double-blind Cross-over Trial of Dalfampridine ER for Effect on Ambulatory Activity in People With Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01356940 . NCT01356940	E2
65. ICTRP. Dalfampridine After Optic Neuritis to Improve Visual Function in Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01337986 . NCT01337986	E2
66. ICTRP. Efficacy of gastrointestinal medications in patients with upper gastrointestinal symptoms -randomized, parallel group, open-label study [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005399 . JPRN-UMIN000005399	E2
67. ICTRP. Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Doses of Oral	

Dalfampridine Extended Release Tablets (5 mg and 10 mg Twice Daily) in Patients With Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01328379 . NCT01328379	E2
68. ICTRP. Reducing Teen Sexual Behavior: A Clinic-Based Approach [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01326806 . NCT01326806	A1
69. ICTRP. A Phase 1, Non-Randomized, Open Label Study to Determine the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of 160 mg Regorafenib (BAY73-4506) in Healthy Volunteers [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01322438 . NCT01322438	A1
70. ICTRP. Storying one's life: A randomized controlled trial for the effects of a guided self-help intervention based on integrative reminiscence for adults in the second half of life with mild to moderate depressive symptoms [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR2778 NTR2778	A1
71. ICTRP. A multicenter randomized control trial in Japan of comprehensive early intervention in first-episode psychosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005092 . JPRN-UMIN000005092	A1
72. ICTRP. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Rifampicin in Multiple System Atrophy [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01287221 . NCT01287221	A1
73. ICTRP. Early identification of (risks for) social-emotional problems in Preventive Child Healthcare: The effectiveness of a Family Centered approach. [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR2681 NTR2681	A1
74. ICTRP. In people positive for Blastocystis carriage in their stools is their any difference in the specific Blastocystis subtypes found between patients with gastrointestinal symptoms and their asymptomatic human and animal household members and do their gastrointestinal symptoms change after therapy with	A1

metronidazole or sulfamethoxazole/trimethoprim [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN1261001066077 . ACTRN12610001066077	
75. ICTRP. The effectiveness of the Stepping Stones Triple P program to support parents of children with mild ID [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR2624 . NTR2624	A1
76. ICTRP. Effects of inpatient rehabilitation on gait and daily activity level of children and adolescents after oncological disease - Inpatient rehabilitation in children and adolescents after oncological disease [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=DRKS00000559 . DRKS00000559	A1
77. ICTRP. Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Fampridine SR in Canadian Subjects With Multiple Sclerosis Who Participated in Acorda Extension Trials [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01235221 . NCT01235221	E2
78. ICTRP. The effect of family center empowerment model on skill, attitude and knowledge of multiple sclerosis patients [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201010272861N8 . IRCT201010272861N8	E2
79. ICTRP. The effects of Hayateno rehabilitation center multidisciplinary protocol on Multiple sclerosis patient's quality of life - MS [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT138904284414N1 . IRCT138904284414N1	E2
80. ICTRP. A sequential, comparison group pilot study investigating the feasibility and acceptability of a model of Enhanced Care compared to Usual Care for children (under 12 years of age) who have been assessed to have experienced cumulative stress and trauma and who are inpatients of an acute paediatric tertiary hospital [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12610000793011 . ACTRN12610000793011	A1
81. ICTRP. Comparison of cognitive-behavioural treatments for children with post-traumatic stress disorder (PTSD) following an accidental injury: a multicentre randomised controlled trial	A1

<p>[Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN79049138. ISRCTN79049138</p>	
<p>82. ICTRP. A randomised placebo-controlled trial of saracatinib (AZD0530) plus weekly paclitaxel in platinum-resistant ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. - SaPPrOC [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017171-13-GB. EUCTR2009-017171-13-GB</p>	A1
<p>83. ICTRP. Validation of the PTC vision 4100 device for diagnosing and monitoring neuromuscular conditions and disorders in adults [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ChiCTR-TCC-10000959. ChiCTR-TCC-10000959</p>	A1
<p>84. ICTRP. A pilot study of a new intervention for hard to treat children with conduct problems [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN25252940. ISRCTN25252940</p>	A1
<p>85. ICTRP. Preventing mental health problems in children: a population-based cluster controlled trial [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN61137690. ISRCTN61137690</p>	A1
<p>86. ICTRP. Integration of a comprehensive suicide prevention program into PHC in Savojbolagh and Nahavand: A pilot study [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT138803061959N1. IRCT138803061959N1</p>	A1
<p>87. ICTRP. Primary prevention of asthma and atopy during childhood and adolescence by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN96472018. ISRCTN96472018</p>	A1
<p>88. ICTRP. Phase 2 Study of Canfosfamide HCl for Injection (Telcyta®, TLK286) in Refractory or Relapsed Mantle Cell Lymphoma (MCL), Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) and Multiple Myeloma (MM) [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01148108. NCT01148108</p>	A1
<p>89. ICTRP. The effect of family-centered empowerment model on the quality of life of multiple sclerosis caregivers [Online].</p>	E2

<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT138901162861N3. IRCT138901162861N3</p>	
<p>90. ICTRP. Multi-Center, Prospective, Randomized, Double-Blinded, Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Effectiveness of an Antimicrobial Catheter Lock Solution in Maintaining Catheter Patency and Preventing Catheter Related Blood Stream Infections (CRBSI) [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01101412. NCT01101412</p>	A1
<p>91. ICTRP. A LOCAL, MULTICENTRE, OPEN-LABEL, EXTENSION TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF FESOTERODINE FLEXIBLE DOSE REGIMEN IN ELDERLY PATIENTS WITH OVERACTIVE BLADDER [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-018254-12-PT. EUCTR2010-018254-12-PT</p>	E2
<p>92. ICTRP. Efficacy or indicated prevention in children with deviant externalising behaviour aged 3 to 6: a cluster-randomised indicated prevention trial [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN12686222. ISRCTN12686222</p>	A1
<p>93. ICTRP. A randomised controlled multicentre interventional trial of early detection of asthma-like symptoms in pre-school children at preventive Child Health Centres in the Netherlands [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN15790308. ISRCTN15790308</p>	A1
<p>94. ICTRP. An Open-Label Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With CD30-Positive Hematologic Malignancies: CYP3A4 Drug-Drug Interactions, Excretion, and Special Populations [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01026415. NCT01026415</p>	A1
<p>95. ICTRP. A trial based economic evaluation of Kopstoring; A study on the costs and effects of an online prevention program for children of 16 to 25 years old of parents with mental or substance use disorders. - e³ COPMI [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR1982. NTR1982</p>	A1
<p>96. ICTRP. Children with Type 1 Diabetes: evaluating the Triple P</p>	

Positive Parenting Program compared to Standard Diabetes Care for reducing externalising behaviour problems. [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12609000710224 . ACTRN12609000710224	A1
97. ICTRP. A Phase 1/1B Dose-Escalation Study to Determine the Safety and Tolerability of SCH 717454 Administered in Combination With Chemotherapy in Pediatric Subjects With Advanced Solid Tumors P05883 [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00960063 . NCT00960063	A1
98. ICTRP. A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB. [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-008444-25-LV . EUCTR2008-008444-25-LV	A1
99. ICTRP. Effects of multidimensional treatment foster care (MTFC-P) compared to TFC for foster children with psychological problems. - MTFC-P [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR1747 . NTR1747	A1
100. ICTRP. Effects of multidimensional treatment foster care (MTFC-P) compared to TFC for foster children with psychological problems. - MTFC-P [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR1747 . NTR1747	A1
101. ICTRP. A randomized controlled trial (RCT) to study the effects of Parent-Child Interaction Therapy versus Creative Family Therapy on young children's disruptive behaviors and their parents. - N/A [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR1743 . NTR1743	A1
102. ICTRP. An evaluation of an intensive group parenting programme (Hoki ki te Rito/Mellow Parenting) for parents experiencing significant parenting problems on the effects of parental mental health [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12609000155291 . ACTRN12609000155291	A1
103. ICTRP. START (Systemic Therapy for At Risk Teens): a national	

<p>randomised controlled trial to evaluate multisystemic therapy for young people at risk of out of home placement as a result of antisocial behaviour in the UK context [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN77132214. ISRCTN77132214</p>	A1
<p>104. ICTRP. A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - ENDORSE [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-004753-14-BE. EUCTR2008-004753-14-BE</p>	A3
<p>105. ICTRP. RANDOMISED, OPEN-LABEL CLINICAL TRIAL ON THE EFFICACY OF COLISTIN PLUS RIFAMPICIN TREATMENT VERSUS COLISTIN ALONE FOR SEVERE INFECTIONS BY MULTIDRUG-RESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII - COLISTIN AND RIFAMPICIN FOR MDR-ACINETOBACTER [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005078-10-IT. EUCTR2008-005078-10-IT</p>	E2
<p>106. ICTRP. Multisystemic Therapy in The Netherlands: Implementation and Effectiveness - N/A [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR1390. NTR1390</p>	E2
<p>107. ICTRP. Survivorship Clinic for Hodgkin's Lymphoma Survivors to monitor the 'late effects' of curative treatment [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12608000349347. ACTRN12608000349347</p>	A1
<p>108. ICTRP. Intensive home visiting program for multiproblem families: Effectiveness, mediators and moderators of effects - N/A [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR1375. NTR1375</p>	A1
<p>109. ICTRP. Impact of pharmacists ACCESs to clinical information on the quality and the continuity of care in poly-medicamented community patients: a randomised controlled trial ACCES [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN74420611. ISRCTN74420611</p>	E2
<p>110. ICTRP. Phase 3 Open-Label Extension Study to Evaluate the</p>	

<p>Safety, Tolerability and Activity of Oral Fampridine-SR in Patients With Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00654927 . NCT00654927</p>	A1
<p>111. ICTRP. Phase 3 Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Activity of Oral Fampridine-SR in Subjects With Multiple Sclerosis Who Participated in the MS-F203 Trial [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00648908 . NCT00648908</p>	E2
<p>112. ICTRP. Phase 3 Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Activity of Oral Fampridine-SR in Patients With Multiple Sclerosis Who Participated in the MS-F204 Trial [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00649792 . NCT00649792</p>	E2
<p>113. ICTRP. Randomized Controlled Trial (RCT) of Parent Management Training Oregon model (PMTO) for children with externalizing behavior problems in the Netherlands - RCT PMTO [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR1220 NTR1220</p>	A1
<p>114. ICTRP. A 24-WEEK, MULTICENTRE TRIAL, COMPRISING A 12-WEEK, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP PHASE FOLLOWED BY A 12-WEEK OPEN-LABEL PHASE, TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF A FESOTERODINE FLEXIBLE DOSE REGIMEN IN ELDERLY PATIENTS WITH OVERACTIVE BLADDER [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-007087-17-SE. EUCTR2007-007087-17-SE</p>	E2
<p>115. ICTRP. IGEV +/- Bortezomib (Velcade™) as induction before high dose consolidation in relapsed/ refractory Hodgkin's lymphoma after first line treatment : a randomized phase II trial - ONC-2006-005 [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-004883-29-IT. EUCTR2007-004883-29-IT</p>	A1
<p>116. ICTRP. An Open-Label Study to Assess the Effect of CYP3A4 Induction on the Pharmacokinetics of VELCADE (Bortezomib) [Online].</p>	

<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00608907 . NCT00608907</p>	E2
<p>117. ICTRP. Phase 1 Safety, Pharmacokinetic And Pharmacodynamic Study Of PF-02341066, A c-Met/HGFR Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, Administered Orally To Patients With Advanced Cancer [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00585195 . NCT00585195</p>	E2
<p>118. ICTRP. 12-WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF FESOTERODINE IN COMPARISON TO TOLTERODINE ER IN PATIENTS WITH OVERACTIVE BLADDER [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-006451-39-SE. EUCTR2007-006451-39-SE</p>	E2
<p>119. ICTRP. Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate Safety and Efficacy of Oral Fampridine-SR (10 mg b.i.d. [Bis in Die, Twice Daily]) in Patients With Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00483652 . NCT00483652</p>	E2
<p>120. ICTRP. Reducing Teen Sexual Behavior: A Clinic-Based Approach [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00461487 . NCT00461487</p>	A1
<p>121. ICTRP. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - N/A [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-003697-10-CZ. EUCTR2006-003697-10-CZ</p>	Eingeschlossen
<p>122. ICTRP. 12-WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF FESOTERODINE IN COMPARISON TO TOLTERODINE ER IN PATIENTS WITH OVERACTIVE BLADDER [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-</p>	E2

006935-38-SE. EUCTR2006-006935-38-SE	
123. ICTRP. Immunoablation with Cyclophosphamide at high dosage and Rabbit antithymoglobulin followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe multiple sclerosis - LIGHT [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-002562-19-IT . EUCTR2006-002562-19-IT	E2
124. ICTRP. Comparaison de deux durées (6 versus 12 semaines) de traitement antibiotique des ostéites du pied neuropathique chez le patient diabétique [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-006245-14-FR . EUCTR2006-006245-14-FR	A1
125. ICTRP. A 12-WEEK, MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFECTS OF FESOTERODINE ON TREATMENT SATISFACTION AND SYMPTOM RELIEF IN OVERACTIVE BLADDER PATIENTS [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-006070-22-DE . EUCTR2006-006070-22-DE	E2
126. ICTRP. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00420212 . NCT00420212	Eingeschlossen
127. ICTRP. Randomised Controlled Trial of Triple P intervention for multi-problem families [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR754 . NTR754	A1
128. ICTRP. Doxycycline Plus Streptomycin Versus Ciprofloxacin Plus Rifampicin in Spinal Brucellosis N/A [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN31053647 . ISRCTN31053647	A1
129. ICTRP. Can Self-Help Parent Training Reduce Conduct Problems in Children on NHS Waiting Lists for Child Mental Health Services? [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00299442 . NCT00299442	A1

<p>130. ICTRP. HIT-REZ 2005 - A multicentre clinical trial and phase II study for the treatment of refractory and relapsed primitive neuroectodermal tumours (medulloblastomas, supratentorial PNETs) and ependymomas in children and adolescents Parts of the study:P-HIT-REZ 2005 - a non-randomised trial for the treatment of relapsed PNETs, E-HIT-REZ 2005: Phase II study: oral therapy with temozolomide - a nonrandomised trial for the treatment of relapsed ependymomas, Phase II study - intraventricular therapy with etoposide in neoplastic meningitis - HIT-REZ-2005 [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-002618-40-DE. EUCTR2005-002618-40-DE</p>	A1
<p>131. ICTRP. Sequential High-Dose Chemotherapy Combining Two Mobilization and Cyto-Reductive Treatments Followed by Three High-Dose Chemotherapy Regimens Supported by Autologous Stem Cell Transplantation [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00231582. NCT00231582</p>	E2
<p>132. ICTRP. A Double Blind, Randomized Placebo Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Immediate-Release Formulation of Quetiapine Fumarate as Potentiation of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, and Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors Treatment in Major Depression With Comorbid Anxiety Symptoms [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00229645. NCT00229645</p>	A1
<p>133. ICTRP. Phase II Study of Vinorelbine + Cyclofosfamide Association Among Patients Reached of Refractory Tumours or in Relapse [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00180947. NCT00180947</p>	A1
<p>134. ICTRP. Multicenter Study to Optimise Therapy of B-ALL, Burkitt's NHL and High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma in Adults (Amend 7) [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00199082. NCT00199082</p>	A1
<p>135. ICTRP. Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Ixabepilone in Patients With Advanced Cancer [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00207090. NCT00207090</p>	A1

<p>136. ICTRP. Parenting matters: helping parents with young children N/A [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN81511074. 1074. ISRCTN81511074</p>	A1
<p>137. ICTRP. Double-Blind, Placebo-Controlled, 21-Week, Parallel Group Study to Evaluate Safety and Efficacy of Oral Fampridine-SR in Subjects With Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00127530. . NCT00127530</p>	E2
<p>138. ICTRP. A Phase 1/2 Dose-Escalation Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glufosfamide in Combination With Gemcitabine in Advanced Solid Tumors and Pancreatic Adenocarcinoma [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00102752. . NCT00102752</p>	A1
<p>139. ICTRP. Impact of an infant sleep parenting intervention at age 6 months on infant sleep problems at ages 6 to 12 months and maternal psychological and physical wellbeing: a cluster controlled trial [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN48752250. 2250. ISRCTN48752250</p>	A1
<p>140. ICTRP. Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-000663-99-SE. EUCTR2004-000663-99-SE</p>	E6
<p>141. ICTRP. Impact of an hospital-based palliative care service in the community. N/A [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN1214425. 4425. ISRCTN12144425</p>	A1
<p>142. ICTRP. Hospital at Home (HAH) for palliative care: an evaluation N/A [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN75865015. 5015. ISRCTN75865015</p>	A1
<p>143. ICTRP. Development and evaluation of Nurse Practitioner follow-up in the management of patients with lung cancer. [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN64726310. 6310. ISRCTN64726310</p>	A1

144. ICTRP. Intrathecal Mafosfamide [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00062881 . NCT00062881	E2
145. ICTRP. Double-Blind, Placebo-Controlled, 20-Week, Parallel Group Study to Evaluate Safety, Tolerability and Activity of Oral Fampridine-SR in Subjects With Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00053417 . NCT00053417	E2
146. ICTRP. Antibiotic Treatment Trial Directed Against Chlamydia Pneumonia in Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00043264 . NCT00043264	E2
147. ICTRP. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Recombinant Human Keratinocyte Growth Factor (rHuKGF) in Patients With Hematologic Malignancies Undergoing Total Body Irradiation (TBI) and High-Dose Chemotherapy With Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell (PBPC) Transplantation [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00004132 . NCT00004132	A1
148. ICTRP. A Phase I-II Intensive-Dose Ifosfamide, Carboplatin and Taxotere (IC-T) Combination Chemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Rescue for Patients With Refractory Malignancies [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00003406 . NCT00003406	A1
149. ICTRP. Oral Antibiotic Prophylaxis of Early Infection in Multiple Myeloma [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00002850 . NCT00002850	A1
150. ICTRP. AUTOLOGOUS, ALLOGENEIC, OR SYNGENEIC BONE MARROW TRANSPLANTATION IN HODGKIN'S DISEASE, NON-HODGKIN'S LYMPHOMA, AND MULTIPLE MYELOMA [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00002552 . NCT00002552	A1
151. ICTRP. A Prospective, Single-Arm, Clinical-Setting Study to Describe Efficacy, Tolerability and Convenience of Teriflunomide Treatment Using Patient Reported Outcomes	

<p>(PROs) in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) Patients - TERIPRO [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-001439-34-ES. EUCTR2013-001439-34-ES</p>	E2
<p>152. ICTRP. Use of bioactive glass BAG-S53P4 for the treatment of chronic osteomyelitis of the long bones [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=DRKS00005332. DRKS00005332</p>	A1
<p>153. ICTRP. Comparison between herb drink of Melissa and black tea in decreasing stress, anxiety and insomnia as well as increasing body`s antioxidant among hospitalized burn patients in Shahid Motahari Hospital [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201205198177N4. IRCT201205198177N4</p>	A1
<p>154. ICTRP. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of traditional Chinese Medicine for the management of aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN06129599. ISRCTN06129599</p>	A1
<p>155. ICTRP. Does a goal-directed sedation and mobilisation protocol improve functional activity levels (in ICU and at hospital discharge) in invasively ventilated adult intensive care patients compared to usual sedation and mobilisation management? [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12613000611729. ACTRN12613000611729</p>	A1
<p>156. ICTRP. A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Natalizumab in Pediatric Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-005082-13-IT. EUCTR2012-005082-13-IT</p>	E1
<p>157. ICTRP. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy of 5 Weeks of Treatment With BGG492 in Patients With Spasticity Due to Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01649050. NCT01649050</p>	E2
<p>158. ICTRP. Evaluation of the effects of topical R1 and R2 for</p>	

<p>prophylaxis of acute radiation dermatitis in patients with head and neck cancer receiving platin-based radio-chemotherapy [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN87302591. ISRCTN87302591</p>	A1
<p>159. ICTRP. Study on the Use of surface electromyography in the detection of objective differences in patients with spasticity due to multiple sclerosis identified as "responders" and "not responders" under treatment with Sativex [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000985-36-ES. EUCTR2011-000985-36-ES</p>	A1
<p>160. ICTRP. Randomized controlled clinical trial, with topical use of estrogen, testosterone, polyacrylic acid and placebo in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=RBR-2wjrp4. RBR-2wjrp4</p>	A1
<p>161. ICTRP. A Randomized, Blinded, Parallel-Group, Phase 2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Multiple Regimens of Natalizumab in Adult Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis - REFINE [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-024000-10-DE. EUCTR2010-024000-10-DE</p>	E2
<p>162. ICTRP. Multicenter Study of BG00002 in Japanese Subjects With RRMS, Consisting of a Multiple-Dose, Open-Label Evaluation of Its Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics (Part A) and a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Evaluation of Safety and Efficacy (Part B) [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01440101. NCT01440101</p>	E2
<p>163. ICTRP. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy of Natalizumab on Reducing Disability Progression in Subjects With Secondary Progressive Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021978-11-SE. EUCTR2010-021978-11-SE</p>	E2
<p>164. ICTRP. A Long-Term, Open-Label, Multicenter, Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of BG00002 in Japanese Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Online].</p>	

<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01416155 . NCT01416155</p>	E2
<p>165. ICTRP. Revascularization Strategy (PCI With DES Implantation vs CABG) in Patients With Non ST Elevation Acute Coronary Syndrome With Multivessel and/or Unprotected Left Main Coronary Disease [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01311323 . NCT01311323</p>	A1
<p>166. ICTRP. Methotrexate Ventriculo-lumbar perfusion chemotherapy for Leptomeningeal carcinomatosis: phase 2 study [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=KCT0000082 KCT0000082</p>	A1
<p>167. ICTRP. The effect of daily dose of a herbal preparation (Link Samahan R) on the incidence and severity of upper respiratory symptoms in consenting adult healthy volunteers: an open label controlled trial [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=SLCTR/2011/001. SLCTR/2011/001</p>	A1
<p>168. ICTRP. Cost-effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS Stents in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease Compared With Aortocoronary Bypass Surgery 5 Years After Intervention [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01199419 . NCT01199419</p>	A1
<p>169. ICTRP. Prioritising and optimising multiple medications in elderly multi-morbid patients in general practice: a pragmatic cluster-randomised controlled trial [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN99526053. ISRCTN99526053</p>	A1
<p>170. ICTRP. An Open-Label, Multicenter Study in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis to Evaluate the Safety of 240 mg BG00012 TID Administered as Add-On Therapy to Beta Interferons (IFNβ) or Glatiramer Acetate (GA) [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01156311 . NCT01156311</p>	E2
<p>171. ICTRP. A Placebo-controlled Phase IIa Study of Orally Administered BGC20-0134/Pleneva TM (Structured Lipid) in Patients With RRMS [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01037907</p>	

. NCT01037907	E2
172. ICTRP. Feasibility and safety study of the Nellix Endograft System for Exclusion of infrarenal aortic or aorto-iliac abdominal aortic aneurysms [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12609000706279 . ACTRN12609000706279	A1
173. ICTRP. Prioritising and optimising multiple medications in elderly multi-morbid patients in general practice: a pilot open-label two-arm cluster-randomised controlled trial [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN99691973 . ISRCTN99691973	A1
174. ICTRP. A randomised double-blind placebo-controlled phase IIa study of orally administered BGC20-0134 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-011585-28-DE . EUCTR2009-011585-28-DE	E2
175. ICTRP. A prospective, open label, non-randomised, clinical trial to determine if natalizumab (Tysabri) improves ambulatory measures in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients. - TIMER [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-009503-19-BE . EUCTR2009-009503-19-BE	E2
176. ICTRP. Infusion of Genetically Modified T Cells: A Pilot Study of Tracking and Toxicity [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00871702 . NCT00871702	E2
177. ICTRP. A 24-Hour Pharmacokinetic Determination of BG00012 After Single-Day Oral Administration in Subjects With Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00837785 . NCT00837785	E6
178. ICTRP. A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - ENDORSE [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-004753-14-BE . EUCTR2008-004753-14-BE	A3
179. ICTRP. Scavenging free haemoglobin attenuates the systemic	

inflammatory response following surgery [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-004856-35-GB . EUCTR2007-004856-35-GB	A1
180. ICTRP. Phase II Trial of Temodar Plus O6-Benzylguanin (O6-BG) (NSC 637037) in the Treatment of Patients With Temodar-Resistant Malignant Glioma [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00613093 . NCT00613093	A1
181. ICTRP. Phase A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-003697-10-CZ . EUCTR2006-003697-10-CZ	Eingeschlossen
182. ICTRP. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-003696-12-DE . EUCTR2006-003696-12-DE	Eingeschlossen
183. ICTRP. An Open-label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Natalizumab Following Re-Initiation of Dosing in Multiple Sclerosis Subjects Who Have Completed Study C-1801 or C-1802 and a Dosing Suspension Safety Evaluation - STRATA [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-004061-41-GB . EUCTR2005-004061-41-GB	E2
184. ICTRP. Imaging the Biodistribution of the Positron Emission Tomography Reporter Probe, [¹⁸ F]FHBG, in Humans. [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00185848 . NCT00185848	E2
185. ICTRP. Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00168701 . NCT00168701	E6
186. ICTRP. Use of bioactive glass BAG-S53P4 for the treatment of chronic osteomyelitis of the long bones. [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=DRKS000053	

32. DRKS00005332	A1
187. ICTRP. Comparison between herb drink of Melissa and black tea in decreasing stress, anxiety and insomnia as well as increasing body`s antioxidant among hospitalized burn patients in Shahid Motahari Hospital [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201205198177N4 . IRCT201205198177N4	A1
188. ICTRP. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of traditional Chinese Medicine for the management of aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN06129599 . ISRCTN06129599	A1
189. ICTRP. Evaluation of the effects of topical R1 and R2 for prophylaxis of acute radiation dermatitis in patients with head and neck cancer receiving platin-based radio-chemotherapy [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN87302591 . ISRCTN87302591	A1
190. ICTRP. Multicenter Study of BG00002 in Japanese Subjects With RRMS, Consisting of a Multiple-Dose, Open-Label Evaluation of Its Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics (Part A) and a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Evaluation of Safety and Efficacy (Part B) [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01440101 . NCT01440101	E2
191. ICTRP. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy of Natalizumab on Reducing Disability Progression in Subjects With Secondary Progressive Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021978-11-SE . EUCTR2010-021978-11-SE	E2
192. ICTRP. A Long-Term, Open-Label, Multicenter, Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of BG00002 in Japanese Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01416155 . NCT01416155	E2
193. ICTRP. Revascularization Strategy (PCI With DES Implantation vs CABG) in Patients With Non ST Elevation Acute Coronary	

<p>Syndrome With Multivessel and/or Unprotected Left Main Coronary Disease [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01311323 . NCT01311323</p>	A1
<p>194. ICTRP. Cost-effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS Stents in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease Compared With Aortocoronary Bypass Surgery 5 Years After Intervention [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01199419 . NCT01199419</p>	A1
<p>195. ICTRP. A Placebo-controlled Phase IIa Study of Orally Administered BGC20-0134/Pleneva TM (Structured Lipid) in Patients With RRMS [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01037907 . NCT01037907</p>	E2
<p>196. ICTRP. Feasibility and safety study of the Nellix Endograft System for Exclusion of infrarenal aortic or aorto-iliac abdominal aortic aneurysms [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12609000706279. ACTRN12609000706279</p>	A1
<p>197. ICTRP. A randomised double-blind placebo-controlled phase IIa study of orally administered BGC20-0134 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-011585-28-DE. EUCTR2009-011585-28-DE</p>	E2
<p>198. ICTRP. Prioritising and optimising multiple medications in elderly multi-morbid patients in general practice: a pilot open-label two-arm cluster-randomised controlled trial [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-011585-28-DE. EUCTR2009-011585-28-DE</p>	A1
<p>199. ICTRP. A 24-Hour Pharmacokinetic Determination of BG00012 After Single-Day Oral Administration in Subjects With Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00837785 . NCT00837785</p>	E6
<p>200. ICTRP. Scavenging free haemoglobin attenuates the systemic inflammatory response following surgery [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-</p>	

004856-35-GB. EUCTR2007-004856-35-GB	
201. ICTRP. Phase II Trial of Temodar Plus O6-Benzylguanine (O6-BG) (NSC 637037) in the Treatment of Patients With Temodar-Resistant Malignant Glioma [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00613093 . NCT00613093	A1 A1
202. ICTRP. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-003697-10-CZ . EUCTR2006-003697-10-CZ	Eingeschlossen
203. ICTRP. A Randomized, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Safety and Efficacy of BG00012 in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12607000124437 . ACTRN12607000124437	Eingeschlossen
204. ICTRP. An Open-label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Natalizumab Following Re-Initiation of Dosing in Multiple Sclerosis Subjects Who Have Completed Study C-1801 or C-1802 and a Dosing Suspension Safety Evaluation - STRATA [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-004061-41-GB . EUCTR2005-004061-41-GB	E2
205. ICTRP. Imaging the Biodistribution of the Positron Emission Tomography Reporter Probe, [18F]FHBG, in Humans. [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00185848 . NCT00185848	E2
206. ICTRP. Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00168701 . NCT00168701	E6
207. ICTRP. Patient empowerment and risk-assessment to improve outcome in the elderly after gastrointestinal, thoracic or urogenital cancer surgery - Pilot study - PERATECS (pilot study) [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=DRKS000051	

<p>50. DRKS00005150</p> <p>208. ICTRP. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Exploratory Study to Assess the Effect of Treatment With Prolonged-Release Fampridine (BIIB041) 10 mg Twice Daily on Walking Ability and Balance in Subjects With Multiple Sclerosis [Online]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01597297 . NCT01597297</p>	<p>A1</p> <p>A1</p>
---	---------------------

Register: EU Clinical Trials Register

Registereinträge EU Clinical Trials Register	Einschlusskriterium nicht erfüllt (E1-6) oder Ausschlussgrund (A1-3)
<p>1. Register, E. U. Clinical Trials 2013. The Role of Keppra in the Treatment of Tremor in Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003903-35/GB.</p>	E2
<p>2. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Prospective, randomized, observer-blind, parallel-group, multi-center trial to assess efficacy and safety of two different dilutions of NT 201 in patients with upper limb spasticity. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003036-30/DE.</p>	E2
<p>3. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multi-center, open label, uncontrolled, Phase IIa clinical trial evaluating the safety and efficacy of NOX-A12 in combination with a background therapy of bortezomib and dexamethasone (VD) in previously treated patients with multiple myeloma (MM). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004651-40/DE.</p>	E2
<p>4. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-parallel group, phase 3 study to compare efficacy and safety of masitinib 6</p>	E2

<p>mg/kg/day in combination with bortezomib and dexamethazone to placebo in combination with bortezomib and dexamethazone in the treatment of patients with relapsing multiple myeloma who received one previous therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017930-35/DE.</p>	
<p>5. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A PHASE 1 OPEN-LABEL, MULTICENTER, SINGLE AND MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF LURASIDONE IN SUBJECTS 6 TO 17 YEARS OLD WITH SCHIZOPHRENIA SPECTRUM, BIPOLAR SPECTRUM, AUTISTIC SPECTRUM DISORDER, OR OTHER PSYCHIATRIC DISORDERS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001523-39/3rd.</p>	E2
<p>6. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase II, Randomised, Double blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Assess the Effect of Multiple Doses of VB-201 on Biomarkers of Inflammation, Safety and Pharmacokinetics in Subjects with Elevated High Sensitivity C-Reactive Protein. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020783-38/GB.</p>	E2
<p>7. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Safety Study to Evaluate Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Dutogliptin. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017266-23/LT.</p>	E2
<p>8. Register, E. U. Clinical Trials 2013. HIT-REZ 2005 - A multicentre clinical trial and phase II study for the treatment of refractory and relapsed primitive neuroectodermal tumours (medulloblastomas, supratentorial PNETs) and ependymomas in children and adolescents Parts of the study: P-HIT-REZ 2005 - a non-randomised trial for the treatment of relapsed PNETs, E-HIT-REZ 2005: Phase II study: oral therapy with temozolomide - a nonrandomised trial for the treatment of relapsed ependymomas, Phase II study - intraventricular therapy with etoposide in neoplastic meningitis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-002618-40/DE.</p>	E2
<p>9. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase 2 Multicenter, Randomized, Open Label, Multiple Dose Study of Intravenous</p>	

<p>and Subcutaneous Administration of Sotatercept (ACE-011) in Subjects with End-Stage Kidney Disease on Hemodialysis Switched from Erythropoiesis Stimulating Agents with Staggered Dose Group Escalation in Part 1 Followed by a Parallel Group, Active Controlled Study of Selected Dose(s) and Regimen(s) in Part 2: to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, Efficacy, Dosing Regimen, and Pharmacodynamics of Sotatercept. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003788-23/DE.</p>	E2
<p>10. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A MULTI-CENTER, PHASE 2 RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF DIMEBON IN SUBJECTS WITH HUNTINGTON'S DISEASE. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003293-25/GB.</p>	E2
<p>11. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multiple-Dose, Dose Escalation Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of NKTR-118 in Patients with Opioid-Induced Constipation (OIC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-005421-30/DE.</p>	E2
<p>12. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Efficacy and safety of insulin glulisine compared with insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a 26-week, multicenter, open, parallel clinical trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000616-70/DE.</p>	E2
<p>13. Register, E. U. Clinical Trials 2013. An Open-Label, Multicenter, Randomized Phase Ib/II Study of Eribulin Mesylate Administered in Combination with Pemetrexed Versus Pemetrexed Alone as Second Line Therapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016047-19/DE.</p>	E2
<p>14. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Efficacy of AM 101 in Patients with Acute Inner Ear Tinnitus: A Multi-Centre, Double-Blind, randomised, Placebo-Controlled, Multiple Dose, Group Comparison Phase II Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-</p>	E2

<p>005178-10/DE.</p> <p>15. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase II, multicenter, multinational, randomized, double-blinded, placebo-controlled dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of carbamazepine in the treatment of uncomplicated influenza A. Prospective, multicenter, multinational, randomized, double-blinded, placebo-controlled dose-finding study in parallel groups (Phase II). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-018564-17/DE.</p> <p>16. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Multi center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Trial to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Multiple Doses of OPC-67683 in Patients with Pulmonary Sputum Culture-Positive, Multidrug-resistant Tuberculosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-005229-31/EE.</p>	<p>E2</p> <p>E2</p>
--	---------------------

Register: PharmNet.Bund

<p>Registereinträge PharmNet.Bund</p>	<p>Einschlusskriterium nicht erfüllt (E1-6) oder Ausschlussgrund (A1-3)</p>
<p>1. PharmNet.Bund 2013. A randomised, double blind, double dummy, active comparator and placebo controlled confirmative non-inferiority trial of FP187 compared to Fumaderm in moderate to severe plaque psoriasis. EudraCT Number 2012-005685-35</p> <p>2. PharmNet.Bund 2013. Active-controlled phase IIIb study to investigate the ability of the HAP score to predict responders to</p>	<p>E1</p> <p>E2</p>

Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis. EudraCT Number 2012-005086-12	
3. PharmNet.Bund 2013. Exploratory Open Label Study to Investigate the Effect of Teriflunomide on Immune Cell Subsets in the Blood of Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2012-005324-16	E2
4. PharmNet.Bund 2013. Phase II, multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled, adaptive dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of AIN457 in patients with relapsing multiple sclerosis. EudraCT Number 2012-004019-29	E2
5. PharmNet.Bund 2013. BENEFIT 11 a long-term, follow-up study (16401) of the BENEFIT (304747), BENEFIT Follow-up (305207) Studies and BENEFIT Extension (311129) Study to further evaluate the progress of patients with first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis. EudraCT Number 2012-005262-35	E2
6. PharmNet.Bund 2013. A Multicenter, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of BIIB019, Daclizumab High Yield Process (DAC HYP), Monotherapy in Subjects With Multiple Sclerosis Who Have Completed Study 205MS301. EudraCT Number 2012-003176-39	E2
7. PharmNet.Bund 2013. Monitoring natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with fingolimod: a monocentric, prospective, one year, baseline-to-treatment, open-label, single group pilot trial - Untersuchung der natürlichen Killer (NK-) Zellen in Patienten mit Multipler Sklerose unter Fingolimod-Behandlung: Eine monozentrische, prospektive, offene, einarmige Studie. EudraCT Number 2012-000411-91	E2
8. PharmNet.Bund 2013. Relapse Escalation treatment trial in Optic Neuritis (RESCON): Multi-centre RCT to study the efficacy of plasma exchange (PE) as an escalation treatment strategy in steroid-unresponsive Optic Neuritis. Eudra CT Number 2012-004807-10	E1
9. PharmNet.Bund 2013. Open-label, single-arm extension study to the double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg FTY720 administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis. EudraCT	A1

Number 2012-000835-18	
10. PharmNet.Bund 2013. A multinational, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study followed by an active treatment period, to evaluate the efficacy, safety and tolerability of two doses of oral administration of laquinimod (0.6 mg/day or 1.2 mg/day) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). EudraCT Number 2012-003647-30	E2
11. PharmNet.Bund 2013. Proof of Mechanism Study to Assess the Potential of GSK239512 to Remyelinate Lesions in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2012-003627-38	E2
12. PharmNet.Bund 2013. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis. EudraCT Number 2012-003056-36	A1
13. PharmNet.Bund 2013. A 6 months, randomized, multicenter, parallel-group, open-label study to evaluate the effect of an individualized patient support program on treatment satisfaction in Fingolimod (FTY720)-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. EudraCT Number 2012-002637-11	E2
14. PharmNet.Bund 2013. A 2:1 randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Fumaderm© in young patients aged 10 to 17 years with moderate to severe psoriasis vulgaris (KIFUderm study). EudraCT Number 2012-000035-82	A1
15. PharmNet.Bund 2013. A multi-center, randomized, double-blind, three-arm, 16 week, adaptive phase III clinical study to investigate the efficacy and safety of LAS41008 vs LASW1835 and vs Placebo in patients with moderate to severe plaque psoriasis. EudraCT Number 2012-000055-13	E1
16. PharmNet.Bund 2013. Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya© - Modifizierung des visuellen Outcome nach Optikusneuritis durch Gilenya©. EudraCT Number 2011-004787-30	E2
17. PharmNet.Bund 2013. Multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 9 month, equivalence trial	

<p>comparing the efficacy and safety and tolerability of GTR (Synthon BV) to Copaxone© (Teva) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis followed by an open-label 15 month GTR treatment part evaluating the long-term GTR treatment effects. EudraCT Number 2011-000888-27</p>	E2
<p>18. PharmNet.Bund 2013. A 1-week, open-label, multi-center study to explore conduction abnormalities during first dose administration of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (START). EudraCT Number 2012-000653-32</p>	E2
<p>19. PharmNet.Bund 2013. Cell type-specific analysis of the mRNA and miRNA expression in blood samples of multiple sclerosis patients before and during immune-modulatory treatment - Zelltyp-spezifische Analyse der miRNA- und mRNA-Expression im Blut von MS-Patienten vor und im Verlauf einer immunmodulatorischen Therapie. EudraCT Number 2012-001002-15</p>	E2
<p>20. PharmNet.Bund 2013. A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod in comparison to interferon beta 1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy - Eine 18-monatige, offene, auswerterverblindete, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Pilotstudie im Parallelgruppendesign zum Vergleich der Wirksamkeit und Vertr.,glichkeit von Fingolimod mit Interferon-Beta-1b bei der Behandlung kognitiver Symptome bei Patienten mit schubf'rmiger remittierender Multiplen Sklerose und eine m'gliche Auswirkung dieser Effekte auf regionale Hirnatrophien. Eudra CT Number 2010-023023-19</p>	E2
<p>21. PharmNet.Bund 2013. A 6-month, multicenter, randomized, controlled parallel group study to evaluate the effect of physical training on fatigue in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (Gilenya©), followed by a 6 month optional extension phase. EudraCT Number 2011-002969-38</p>	E2
<p>22. PharmNet.Bund 2013. A Randomized, Double-blind, Placebo controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Investigate the MRI Efficacy and Safety of Six Months' administration of Ofatumumab in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple</p>	E2

Sclerosis (RRMS). EudraCT Number 2011-002333-19	
23. PharmNet.Bund 2013. Efficacy of Vitamin D Supplementation in relapsing-remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2011-002785-20	E2
24. PharmNet.Bund 2013. International, multicenter, Phase IIIb study of subcutaneous every-other-day treatment of patients with relapsing multiple sclerosis with (Phase A) double-blind Betaseron/Betaferon 250 æg or 500 æg or open-label Betaseron/Betaferon 250 æg and (Phase B) open-label Betaseron/Betaferon 500 æg version: final internal approved. EudraCT Number 2006-005270-47	E2
25. PharmNet.Bund 2013. Randomised, placebo-controlled, three-arm parallel-group, double-blind, multicentre, national clinical phase II study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of intravenous 3 and 6 g/mý treosulfan given every 6 weeks in patients with secondary progressive and progressive relapsing multiple sclerosis. EudraCT Number 2006-002856-14	E2
26. PharmNet.Bund 2013. Double-blind extension of the study 27025 (REFLEX) to obtain long-term follow-up data in patients with clinically definite MS and patients with a first demyelinating event at high risk of converting to MS, treated with Rebif© New Formulation (REFLEXION). EudraCT Number 2008-004954-34	E2
27. PharmNet.Bund 2013. Phase IIIb, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group, Extension Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Cladribine in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Completed Trial 25643 (CLARITY). EudraCT Number 2007-000381-20	E2
28. PharmNet.Bund 2013. A Phase II, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study of Subcutaneous Daclizumab in Patients with Active, Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2005-001567-55	E2
29. PharmNet.Bund 2013. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif©) In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2010-020315-36	E2

30. PharmNet.Bund 2013. A Randomized, Blinded, Parallel-Group, Phase 2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Multiple Regimens of Natalizumab in Adult Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2010-024000-10	E2
31. PharmNet.Bund 2013. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy of Natalizumab on Reducing Disability Progression in Subjects With Secondary Progressive Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2010-021978-11	E2
32. PharmNet.Bund 2013. An international, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two year treatment with teriflunomide 7 mg once daily and 14 mg once daily versus placebo in patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis plus a long-term extension period. EudraCT Number 2006-001152-12	E2
33. PharmNet.Bund 2013. A Dose-Frequency Blinded, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2010-024477-39	E2
34. PharmNet.Bund 2013. Treatment of therapy resistant Alopecia areata with fumaric acid esters (Fumaderm© and Fumaderm initial©) - an open, single center, non-randomized, pilot study with 40 patients. EudraCT Number 2011-000659-18	A1
35. PharmNet.Bund 2013. A 32-week, patient- and rater-blinded, randomized, multi-center, parallel-group study to evaluate disease control and safety in patients with relapsing remitting multiple sclerosis transferred from previous treatment with natalizumab to fingolimod (FTY720) Duplikat? : EudraCT Number 2011-001442-15	E2
36. PharmNet.Bund 2013. A 96-week, prospective, multicenter, randomised, double-blind, placebocontrolled, 2-parallel groups, Phase 3 study to compare efficacy and safety of masitinib 4.5 mg/kg/day versus placebo in the treatment of patients with primary progressive or relapse-free secondary progressive multiple sclerosis. EudraCT Number 2010-021219-17	E2
37. PharmNet.Bund 2013. Study to investigate the immune response to	

influenza vaccine in patients with multiple sclerosis on teriflunomide treatment and using a population of patients with multiple sclerosis as a reference. EudraCT Number 2011-001160-21	E2
38. PharmNet.Bund 2013. A multinational, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study, to evaluate the safety, tolerability and efficacy of daily oral administration of laquinimod 0.6 mg in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). EudraCT Number 2007-003226-19	E2
39. PharmNet.Bund 2013. A multinational, multicenter, open-label, single-assignment extension of the MS-LAQ-301 (ALLEGRO) study, to evaluate the long-term safety, tolerability and effect on disease course of daily oral laquinimod 0.6 mg in subjects with relapsing multiple sclerosis. EudraCT Number 2009-012989-30	E2
40. PharmNet.Bund 2013. A single arm, open-label, multicenter study evaluating the long-term, safety and tolerability of 0.5 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. EudraCT Number 2010-020515-37	E2
41. PharmNet.Bund 2013. A three-arm, randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter, phase II study to evaluate the efficacy of Vigantol© oil as add-on therapy in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis receiving treatment with 44 æg tiw of Rebif©SOLARSupplementation of VigantOL© Oil versus Placebo as Add-on in Patients with Relapsing-Remitting MS receiving Rebif© treatment. EudraCT Number 2010-020328-23	E2
42. PharmNet.Bund 2013. A randomised, double blind, placebo controlled efficacy and safety trial of different doses/dose regimens of FP187 compared to placebo in moderate to severe plaque psoriasis. EudraCT Number 2010-020168-39	E1
43. PharmNet.Bund 2013. A 4-month, open-label, multi-center study to explore tolerability and safety and health outcomes of FTY720 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. EudraCT Number 2010-019029-32	E2
44. PharmNet.Bund 2013. Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. EudraCT Number 2010-018517-29	E1

<p>45. PharmNet.Bund 2013. A randomized, international, multi centre study to assess the efficacy and safety of intravenous PEG-liposomal prednisolone sodium phosphate (Nanocort©) vs intravenous methylprednisolone (Solu-Medrol©) treatment in patients with acute exacerbation of relapsing-remitting Multiple Sclerosis or in patients with clinically isolated syndrome (CIS). EudraCT Number 2009-013884-21</p>	E2
<p>46. PharmNet.Bund 2013. A multinational, multicenter, open-label, single-assignment extension of the MS-LAQ-302 (BRAVO) study, to evaluate the long-term safety, tolerability and effect on disease course of daily oral laquinimod 0.6 mg in subjects with relapsing multiple sclerosis. EudraCT Number 2009-015815-42</p>	E2
<p>47. PharmNet.Bund 2013. Intra-individual, randomized multicentric comparison of the MRI contrast agents Gadovist 1.0 versus Dotarem in patients with Multiple Sclerosis at 3T. EudraCT Number 2009-014857-34</p>	E2
<p>48. PharmNet.Bund 2013. SAFETY, TOLERABILITY AND MECHANISM OF ACTION OF BOSWELLIC ACIDS (BA) IN MULTIPLE SCLEROSIS (MS) AND CLINICALLY ISOLATED SYNDROME (CIS):A MRI-CONTROLLED, MULTICENTER, BASELINE-TO-TREATMENT, 32-WEEKS, OPEN-LABEL, PHASE IIA TRIAL IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS OR CLINICALLY ISOLATED SYNDROME. EudraCT Number 2009-014724-32</p>	E2
<p>49. PharmNet.Bund 2013. An extension study to the CBAF312A2201 study to evaluate long-term safety, tolerability and efficacy of BAF312 given orally once daily in patients with relapsing multiple sclerosis. EudraCT Number 2009-014392-51</p>	E2
<p>50. PharmNet.Bund 2013. The Effect of the Dose of PI-2301 on Efficacy, Safety, and Tolerability, in Subjects with the Relapsing Remitting Form of Multiple Sclerosis:A Phase 2 Randomized, double-blind, four-arm, parallel, placebo-controlled and active descriptive-comparator, 40 week trial. EudraCT Number 2009-012716-40</p>	E2
<p>51. PharmNet.Bund 2013. A 1-year, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy of zoledronic acid 5 mg (Aclasta©) on bone mineral density in patients with multiple sclerosis followed by a 1-year</p>	E2

open-label treatment phase. EudraCT Number 2009-011888-37	
52. PharmNet.Bund 2013. A randomised double-blind placebo-controlled phase IIa study of orally administered BGC20-0134 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). EudraCT Number 2009-011585-28	E2
53. PharmNet.Bund 2013. Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group extension to study AC 058B201 to investigate the long-term safety, tolerability, and efficacy of 10, 20, and 40 mg/day ponesimod, an oral S1P1 receptor agonist, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. EudraCt Number 2009-011470-15	E2
54. PharmNet.Bund 2013. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in stressed patients with Multiple sclerosis (MS) or clinically isolated syndrome suggestive for MS under treatment with glatiramer acetate (PACAMUS) - a randomized controlled trial. EudraCT Number 2009-011088-35	E2
55. PharmNet.Bund 2013. Effect of gabapentine as symptomatic therapy for cerebellar ataxia in degenerative and inflammatory CNS-disease. EudraCT Number 2008-005167-33	E1, E2
56. PharmNet.Bund 2013. A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2008-004753-14	E2
57. PharmNet.Bund 2013. A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of oral cladribine in subjects with a first clinical event at high risk of converting to MS. EudraCT Number 2008-003706-33	E1
58. PharmNet.Bund 2013. A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg FTY720 administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis. EudraCT Number 2007-002627-32	A1
59. PharmNet.Bund 2013. Pilot trial of recombinant human growth hormone for remyelination in multiple sclerosis. EudraCT Number 2006-006465-16	E2
60. PharmNet.Bund 2013. Flupirtin as Oral Treatment in MS. EudraCT	

Number 2006-005262-39	E2
61. PharmNet.Bund 2013. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2006-003697-10	E2
62. PharmNet.Bund 2013. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2006-003696-12	E2
63. PharmNet.Bund 2013. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon beta-1a (Avonex©) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase. EudraCT Number 2006-000704-17	E2
64. PharmNet.Bund 2013. Phase IV, multicenter, open label, randomized study of Rebif© 44 mcg administered three times per week by subcutaneous injection compared with no treatment in the therapy of relapsing multiple sclerosis after mitoxantrone. EudraCT Number 2005-001026-89	E2
65. PharmNet.Bund 2013. A 16-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy of rivastigmine (Exelon© patch 10 cm ²) on cognitive deficits in patients with multiple sclerosis, followed by a 1-year open-label treatment phase. EudraCT Number 2008-007015-32	E2
66. PharmNet.Bund 2013. SUPREMES - Sunphenon in progressive forms of multiple sclerosis. EudraCT Number 2008-005213-22	E2
67. PharmNet.Bund 2013. A 14-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Nerispiridine 50 mg, 100 mg, and 200 mg in Patients with Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2008-001999-67	E2
68. PharmNet.Bund 2013. AV650-018: A two-part (double-blind followed by open-label), placebo-controlled, randomized trial to	

<p>assess the safety, tolerability, and preliminary efficacy of AV650 (tolperisone HCl) in subjects with spasticity associated with multiple sclerosis. EudraCT Number 2007-001031-63</p>	E2
<p>69. PharmNet.Bund 2013. Multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of the pain relieving effect of Dronabinol in patients with multiple sclerosis associated with central neuropathic pain. EudraCT Number 2006-004255-38</p>	E2
<p>70. PharmNet.Bund 2013. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of Rebif New Formulation (44 mcg tiw and 44 mcg ow) in subjects at high risk of converting to Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2006-002982-38</p>	E2
<p>71. PharmNet.Bund 2013. A multi-national, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind study to compare the efficacy, tolerability and safety of Glatiramer Acetate Injection 40 mg/ml to that of Glatiramer Acetate Injection 20 mg/ml administered once daily by subcutaneous injection in subjects with relapsing remitting (RR) Multiple Sclerosis (MS). EudraCT Number 2006-002037-20</p>	E2
<p>72. PharmNet.Bund 2013. An active extension of LAQ/5062 study. A multinational, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study, to evaluate the safety, tolerability and efficacy of two doses (0.3 mg and 0.6 mg) of laquinimod, orally administered in relapsing remitting (R-R) multiple sclerosis (MS) subjects (study LAQ/5063 active double-blind phase) followed by an open label phase of laquinimod 0.6 mg daily (LAQ/5063 OL). EudraCT Number 2005-004334-41</p>	E2
<p>73. PharmNet.Bund 2013. A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. EudraCT Number 2005-000365-19</p>	E2
<p>74. PharmNet.Bund 2013. International, multicenter, single-arm, open-label, 12-week phase IIIb study to evaluate RebiSmart™ suitability for self-injection of Rebif New Formulation (RNF) in multidose cartridges in patients with relapsing form of multiple sclerosis (RMS). EudraCT Number 2008-000499-25</p>	E2

75. PharmNet.Bund 2013. A randomized, multinational, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design pilot study to estimate the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of teriflunomide for 24 weeks when added to treatment with glatiramer acetate in subjects with multiple sclerosis. EudraCT Number 2006-004893-29	E2
76. PharmNet.Bund 2013. A randomized, multinational, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design pilot study to estimate the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of teriflunomide for 24 weeks when added to treatment with interferon-beta in subjects with multiple sclerosis. EudraCT Number 2006-003134-14	E2
77. PharmNet.Bund 2013. A two-arm, randomized, double-blind, control group-compared, multicenter, phase IIIb study with monthly MRI and biomarker assessments to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of Rebif© New Formulation (IFN-beta-1a) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis. EudraCT Number 2006-003037-32	E2
78. PharmNet.Bund 2013. Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Dose-ranging Study to Investigate the MRI Efficacy and the Safety of Six Months' Administration of Finategrast (150 - 1200mg twice daily) in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2006-002633-20	E2
79. PharmNet.Bund 2013. Double blind, placebo-controlled study to determine the safety and efficacy of erythropoietin as an add-on therapy to methylprednisolone in subjects with acute autoimmune optic neuritis (VISION PROTECT). EudraCT Number 2005-005592-14	E1
80. PharmNet.Bund 2013. A phase III, randomised, double-blind, three-arm, placebo-controlled, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of oral Cladribine in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis. EudraCT Number 2004-005148-28	E2
81. PharmNet.Bund 2013. Monozentrische, offene Therapiestudie zur Behandlung von Psoriasis-Patienten ab vollendetem 18. Lebensjahr mit Fumaderm© in Kombination mit einer UVB-Therapie (311 nm) im intraindividuellen Halbseitenvergleich. EudraCT Number 2006-000501-37	E1
82. PharmNet.Bund 2013. Klassische Konditionierung	

immunologischer Reaktionen bei Patienten mit Multipler Sklerose während Mitoxantrontherapie. EudraCT Number 2007-001962-34	E2
83. PharmNet.Bund 2013. A randomized, multicenter, two-arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the satisfaction in relapsing Multiple Sclerosis subjects transitioning to Rebif® New Formulation (RNF) from Rebif® (Interferon beta-1a) with ibuprofen pro re nata (PRN) or as prophylaxis. EudraCT Number 2006-005972-42	E2
84. PharmNet.Bund 2013. A 4-week, open-label, multicenter, urodynamic pilot study to explore the efficacy, tolerability and safety of darifenacin (7.5 mg with up-titration to 15 mg) in patients with multiple sclerosis and neurogenic detrusor overactivity. EudraCT Number 2006-002361-39	E1
85. PharmNet.Bund 2013. Characterisation of multiple sclerosis pathology by "ultra small particles of iron oxide (USPIO)" in comparison with conventional and advanced MRI imaging techniques[Charakterisierung der Multiple Sklerose Pathologie durch "ultra small particles of iron oxide (USPIO)" im Vergleich zu konventionellen und fortgeschrittenen MRT Techniken]. EudraCT Number 2006-001337-17	E2
86. PharmNet.Bund 2013. Phase II, multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-ranging study to determine the effect on MRI lesions and safety of RO0506997 in Relapsing Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2004-004519-43	E2
87. PharmNet.Bund 2013. BOSTRIP(Investigator Initiated Trial)(Biomarkers of systemic treatment response in Psoriasis)Differential analysis of metabolomic profiles in patients with chronic plaque psoriasis undergoing systemic treatment. EudraCT Number 2011-000815-15	E1
88. PharmNet.Bund 2013. A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis who are treated with interferon-beta. EudraCT Number 2010-023172-12	E2
89. PharmNet.Bund 2013. A Phase IIa Multicenter Double Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of low doses of oral Diazoxide for the treatment of Multiple Sclerosis. EudraCT	

Number 2010-023048-34	E2
90. PharmNet.Bund 2013. A SAFETY AND EFFICACY EXTENSION STUDY OF ONO-4641 IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS. EudraCT Number 2010-018705-11	E2
91. PharmNet.Bund 2013. A multinational, multicenter, randomized, parallel-group study performed in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of Glatiramer Acetate (GA) injection 40 mg administered three times a week compared to placebo in a double-blind design. EudraCT Number 2009-018084-27	E2
92. PharmNet.Bund 2013. A multinational, multicenter, single visit, exploratory pharmacogenetic trial and long-term follow-up of the PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) trial. EudraCT Number 2009-015502-19	E2
93. PharmNet.Bund 2013. Trichuris suis Oozyten (TSO©) in remittent-recurrent Multiple Sclerosis (MS) and Clinically Isolated Syndrom (CIS). EudraCT Number 2009-015319-41	E2
94. PharmNet.Bund 2013. A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF ONO-4641 IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS. EudraCT Number 2009-014339-19	E2
95. PharmNet.Bund 2013. A Phase I, sequential group, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the tolerability and safety of escalating doses of oral laquinimod administered daily in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). EudraCT Number 2009-011234-99	E2
96. PharmNet.Bund 2013. A phase II, double-blind, randomized, multicenter, adaptive dose-ranging, placebo-controlled, parallel-group study evaluating safety, tolerability and efficacy on MRI lesion parameters and determining the dose response curve of BAF312 given orally once daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. EudraCT Number 2008-008719-25	E2
97. PharmNet.Bund 2013. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017)	

in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2008-006333-27	E2
98. PharmNet.Bund 2013. A multi-center, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis plus a long-term extension period. EudraCT Number 2008-006226-34	E2
99. PharmNet.Bund 2013. A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis. EudraCT Number 2007-004452-36	E2
100. PharmNet.Bund 2013. An extension of the 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. EudraCT Number 2007-004122-24	E2
101. PharmNet.Bund 2013. Long-term extension of the multinational, double-blind, placebo controlled study EFC6049 (HMR1726D/3001) to document the safety of two doses of teriflunomide (7 and 14 mg) in patients with multiple sclerosis with relapses. EudraCT Number 2006-003361-14	E2
102. PharmNet.Bund 2013. A Phase III, multicenter, randomized, parallel-group, double blinded, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in adults with Primary Progressive Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2010-020338-25	E2
103. PharmNet.Bund 2013. Randomized Treatment Interruption of Natalizumab. EudraCT Number 2009-017490-38	E2
104. PharmNet.Bund 2013. A Multicenter, Randomized, Rater-Blind, Parallel-Group, Active Controlled Study to Evaluate the Benefits of Switching Therapy (Glatiramer Acetate or Interferon beta 1a) to Natalizumab in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2009-015556-15	E2
105. PharmNet.Bund 2013. A Multicenter, Open-label, Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Daclizumab High Yield Process (DAC HYP) Monotherapy in Subjects with Multiple Sclerosis Who Have Completed Treatment in Study	E2

205MS202 (SELECTION). EudraCT Number 2009-015318-23	
106. PharmNet.Bund 2013. Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Monotherapy, Active-control Study to Determine the Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process (DAC HYP) versus Avonex© (Interferon beta 1a) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2009-012500-11	E2
107. PharmNet.Bund 2013. An Extension Protocol For Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab. EudraCT Number 2009-010788-18	E2
108. PharmNet.Bund 2013. Multiple Subcutaneous Doses of LY2127399, an Anti-BAFF Human Antibody, in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2008-007459-28	E2
109. PharmNet.Bund 2013. A Double-Blind, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of DAC HYP in Subjects with Multiple Sclerosis Who Have Completed Treatment in Study 205MS201 (SELECT). EudraCT Number 2008-005559-46	E2
110. PharmNet.Bund 2013. A prospective, multicentre, open label, exploratory study to investigate the ability of the Heidelberg Assay Panel and the B-cell/Antibody Response Panel to predict the clinical effect of Octagam 5% in subjects with relapsing/remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2008-004579-22	E2
111. PharmNet.Bund 2013. Phase II, multicenter, randomized, parallel-group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy, as measured by brain MRI lesions, and safety of 2 dose regimens of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. EudraCT Number 2007-006338-32	E2
112. PharmNet.Bund 2013. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter, dose-finding trial of ofatumumab in RRMS patients. EudraCT Number 2007-004223-38	E2
113. PharmNet.Bund 2013. A Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif©) in Patients with	E2

<p>Relapsing-Remitting Multiple Scleroris Who Have Relapsed On Therapy. EudraCT Number 2007-001162-32</p> <p>114. PharmNet.Bund 2013. A Phase 3 Randomized, Rater-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif©) in treatment Naïve Patients with Relapsing-Remitting Multiple Scleroris. EudraCT Number 2007-001161-14</p> <p>115. PharmNet.Bund 2013. Multicentre, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to determine the safety and efficacy of daclizumab HYP (DAC HYP) as a monotherapy treatment in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. EudraCT Number 2006-001161-42</p> <p>116. PharmNet.Bund 2013. An Open-label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Natalizumab Following Re-Initiation of Dosing in Multiple Sclerosis Subjects Who Have Completed Study C-1801 or C-1802 and a Dosing Suspension Safety Evaluation. EudraCT Number 2005-004061-41</p>	<p>E2</p> <p>E2</p> <p>E2</p>
--	-------------------------------

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Register: Clinicaltrials.gov**

Registereintrag	Einschlussgrund nicht erfüllt (E1-6) oder Ausschlussgrund (A1-4)
1. Alabama Neurology Associates, P. C. & Biogen, Idec A Safety Study of Combination Treatment With Avonex and Zocor in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242268 .	E2
2. Amphia, Hospital, Sanofi & Pharmachemie, Teva 2012. Optical Coherence Tomography: Glatiramer in Clinically Isolated Syndrome or Early Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS). June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910598 .	A1
3. Bayer Portuguese Observational Survey to Assess Drug Adherence in Patients With Multiple Sclerosis After Conversion to Betaferon by Using Elements of the BetaPlus Program - Nurse Support, Auto-injectors. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235455 .	E5
4. Bayer BEYOND: Betaferon/Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose in Multiple Sclerosis (MS) Patients. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099502 .	eingeschlossen
5. Bayer Betaseron 16-Year Long-Term Follow-Up (LTF) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00206635 .	E5
6. Bayer An Efficacy and Safety Comparison Study of Two Marketed Drugs in Patients With Relapsing-Remitting MS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00206648 .	A4
7. Bayer Depression and Fatigue in MS Patients Treated With Betaferon. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354665 .	A3
8. Bayer Study to Compare Double-Dose Betaferon to the Approved Dose, for Patients With Early Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313976 .	A1
9. Bayer Evaluation of Risk Factors for Early Termination of Injection	

Treatment With Betaferon in Patients Suffering From Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184833 .	E3
10. Bayer BEYOND Pilot Study. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00893217 .	eingeschlossen
11. Bayer 2008. Safety Study in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Receiving Betaferon or Rebif. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317941 .	E6
12. Bayer 2008. Extension of Prior Study Evaluating Safety and Tolerability of Two Doses of Betaseron® to Treat Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00235989 .	A3
13. Bayer 2008. BEYOND Follow-up: Betaferon®/Betaseron® Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459667 .	A3
14. Bayer 2008. BENEFIT Study (Betaferon® Betaseron® in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment) and BENEFIT Follow-up Study. May http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00185211 .	A3
15. Bayer 2008. Open Label Study to Evaluate Effect, Safety and Tolerability of Betaferon Standard Dose of 250µg in Patients of Chinese Origin With Multiple Sclerosis. September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00370071 .	A3
16. Bayer 2009. Success of Titration, Analgesics, and B.E.T.A Nurse Support on Acceptance Rates in Early Multiple Sclerosis (MS) Treatment With Betaseron. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00461396 .	A3
17. Bayer 2009. BetaPlus Survey - Observational Study to Assess Drug Adherence in Patients With Multiple Sclerosis After Conversion to Betaferon® by Using Elements of the BetaPlus Program. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233245 .	E5
18. Bayer 2009. Real-World Betaseron Health Economic Outcomes Study for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158183 .	E5
19. Bayer 2009. Rehabilitation Study in MS Patients. September	E6

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780455 .	
20. Bayer 2009. Evaluation of the Positron Emission Tomography (PET) Tracer ZK 6032924 in Patients With Multiple Sclerosis Compared to Healthy Volunteers. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031199 .	E2
21. Bayer 2010. Telephone Interview of Patients That Participated in the the Pivotal Betaferon MS Trial. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031459 .	E5
22. Bayer 2010. Open, Multicentric, Prospective, Quality of Life Study in Multiple Sclerosis Patients. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928967 .	E3
23. Bayer 2011. Physical Activity and Fatigue in Early Multiple Sclerosis (MS). March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882453 .	E3
24. Bayer 2011. BENEFIT Extension Study. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544037 .	E5
25. Bayer 2011. Physical Disability in Patients Treated With Betaferon. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00873340 .	E5
26. Bayer 2012. QOLBET Quality Of Life in Patients With Early Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated With BETAferon® in Korea. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071694 .	E5
27. Bayer 2012. Betaferon® Regulatory Post-Marketing Surveillance. July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414816 .	E5
28. Bayer 2013. Observational Study to Analyse the Impact of Nurse Support and Disease Related Factors on Long- Term Adherence to Betaferon Treatment. September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787657 .	E5
29. Bayer 2013. Injection Management With Betaferon: Influence on Adherence, Patients Satisfaction and Health Related Outcomes (BETAPATH). December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902135 .	E5
30. Bayer 2014. Prospective, Multicenter Non Interventional Study to Evaluate Adherence to Betaferon Over a 2 Years Period. February	E5

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076595 .	
31. Bayer 2014. Follow-up Study After 11 Years of Patients Who Were Included in the BENEFIT Trial (304747) With a First Demyelinating Event Suggestive of Multiple Sclerosis. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795872 .	E3
32. Bayer 2015. China Betaferon Adherence, Coping and Nurse Support Study. September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436838 .	E5
33. Bayer 2015. Study Evaluating Betaferons Safety and Tolerability In Pediatric Patients With Multiple Sclerosis. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963833 .	E3
34. Bayer 2015. Assessment of Strategies for the Management of Flu-like Symptoms in MS Patients Commencing Treatment With Betaferon (INFLUENCE). September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706055 .	E3
35. Bayer 2015. Investigating the Relationship Between Sleep, Quality of Life, Other Disorders and Therapies in MS Patients on Betaferon. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01766063 .	E3
36. Bayer 2016. Noninterventional Study Assessing Cognitive Function and Physical Activity in People With Multiple Sclerosis. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491100 .	E3
37. Beth Israel Deaconess Medical, Center & Biogen, Idec 2009. Long Term Study of Avonex Therapy Following a First Attack of Multiple Sclerosis. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00179478 .	E1
38. Biogen, Idec Does Quality of Life Improve in Multiple Sclerosis Patients Treated With Interferon Beta-1a? : http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534261 .	E5
39. Biogen, Idec Efficacy and Safety of BG00012 in MS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168701 .	E3
40. Biogen, Idec Study to Determine if Avonex and Rebif Work Comparably Well in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00599274 .	A3
41. Biogen, Idec Pharmacodynamic Study to Better Understand the Therapeutic Response and Immunomodulatory Effects of Avonex	E5

in Multiple Sclerosis (MS) Patients and Healthy Volunteers. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913666 .	E5
42. Biogen, Idec Avonex 15 Year Long Term Follow-up Study. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525343 .	E2
43. Biogen, Idec A Bioequivalence Study of Serum Free Avonex and Serum Containing Avonex in Healthy Volunteers. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913250 .	E2
44. Biogen, Idec A Serologic Study to Correlate Beta-IFN NAb Titers to Beta-IFN Induced Biomarker Response in Patients With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288990 .	E2
45. Biogen, Idec A Single-blinded, Controlled, Multi-centre Study of Effects of Exercise in Patients With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065090 .	E2
46. Biogen, Idec 2003. Open-Label Safety Extension Study of Avonex. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915460 .	A3
47. Biogen, Idec 2004. Immunogenicity and Safety Study of Serum-Free Avonex. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00912860 .	E3
48. Biogen, Idec 2006. Investigating if Interferon-Beta Can be Used in Patients With MS After They Have Developed Neutralizing Antibodies. August http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492466 .	E2
49. Biogen, Idec 2006. AVONEX® Combination Trial - "ACT". June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112034 .	E2
50. Biogen, Idec 2006. Safety of Avonex Treatment in Multiple Sclerosis Patients With Neutralizing Antibodies to Interferon Beta Therapy. May http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493077 .	E3
51. Biogen, Idec 2006. Patient Satisfaction Study of Single-Use Autoinjector for the Delivery of Pre-Filled Avonex Syringe. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915577 .	E6
52. Biogen, Idec 2007. GER-009-06-AVX Early Therapy in Multiple Sclerosis. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492570 .	E5
53. Biogen, Idec 2008. Avonex (Interferon-beta-1a) and Avonex Plus Methylprednisolone for the Treatment of Relapsing-remitting MS.	E2

November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168766 .	
54. Biogen, Idec 2008. How Side Effects of Avonex Are Affected by Gradually Increasing to Full Dose vs Starting at Full Dose. February http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574041 .	E6
55. Biogen, Idec 2009. Is IFN-beta Treatment in MS Useful After a Washout Period in Patients With Neutralizing Antibodies to Interferon Beta. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493116 .	E2
56. Biogen, Idec 2009. A Proof-of-Concept Study to Correlate Retinal Nerve Fiber Layer Changes in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Natalizumab or Interferon Beta 1-a. August http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00771043 .	E3
57. Biogen, Idec 2009. A 24-Hour Pharmacokinetic Determination of BG00012 After Single-Day Oral Administration in Subjects With MS. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837785 .	E6
58. Biogen, Idec 2010. Simvastatin as an Add-on Treatment to Interferon-beta-1a for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492765 .	E2
59. Biogen, Idec 2010. Immunogenicity and Safety of Subcutaneously-Administered Avonex (Interferon Beta 1-a) in Multiple Sclerosis (MS) Subjects. November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784836 .	E3
60. Biogen, Idec 2010. Evaluate the Safe and Effective Use of the Avonex® Single-Use Autoinjector in Multiple Sclerosis Subjects. July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828204 .	E3
61. Biogen, Idec 2011. Efficacy and Safety of Oral BG00012 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. February http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420212 .	eingeschlossen
62. Biogen, Idec 2011. Efficacy and Safety Study of Oral BG00012 With Active Reference in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. August http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451451 .	eingeschlossen
63. Biogen, Idec 2011. Avonex Safety and Tolerability in Chinese Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181115 .	E3

64. Biogen, Idec 2011. MATRIX: Measuring Neutralizing Antibodies in the Patients Treated With Interferon Beta 1a IM, in Mexico and Colombia. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556685 .	E5
65. Biogen, Idec 2011. Pregnancy Exposure Registry for AVONEX. September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168714 .	E5
66. Biogen, Idec 2011. COMPLIance With Avonex® PS in Patients With Relapsing-Remitting MS. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00675883 .	E5
67. Biogen, Idec 2012. BG00012 Phase 2 Combination Study in Subjects With Multiple Sclerosis. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156311 .	E3
68. Biogen, Idec 2012. Efficacy and Safety Study of BIIB017. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00906399 .	E2
69. Biogen, Idec 2012. Avonex PEN Satisfaction and Patients Experience Clinical Trial. May http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366040 .	E5
70. Biogen, Idec 2012. Demonstrate the Bioequivalence of Interferon Beta-1a (INFB) Manufactured by Two Different Processes in Healthy Volunteers. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500408 .	A2
71. Biogen, Idec 2012. Avonex-evaluation of Quality of Life and Convenience in Belgian Patients - The AVAIL Study. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272128 .	E5
72. Biogen, Idec 2013. Phase 4 GI Tolerability Study of DMF in Patients With Relapsing Forms of MS in the US. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01873417 .	E5
73. Biogen, Idec 2013. An Observational Study to Assess Persistence, Adherence, Quality of Life, and Treatment Satisfaction in Patients Beginning Therapy With the Avonex® PEN™. July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405872 .	E5
74. Biogen, Idec 2014. Canadian Avonex PEN Productivity Study. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489748 .	E5
75. Biogen, Idec 2014. Exploratory Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Multiple Regimens of Natalizumab in Adult Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). August	E2

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405820 .	
76. Biogen, Idec 2015. Long-Term Safety and Efficacy Study of BIIB017 (ATTAIN). September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332019 .	E2
77. Biogen, Idec 2015. Effectiveness of DMF and Its Impact on PROs in Suboptimal GA Responders With RMS. July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903291 .	E5
78. Biogen, Idec 2015. BIIB017 Related Flu-Like Symptoms in Relapsing Multiple Sclerosis Patients. July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939002 .	E2
79. Biogen, Idec 2016. Long-Term Safety and Efficacy Study of Oral BG00012 Monotherapy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835770 .	E3
80. Biogen, Idec 2016. Controlled High Risk AVONEX® Multiple Sclerosis Prevention Study In Ongoing Neurological Surveillance. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156298 .	E5
81. Biogen, Idec 2020. Tecfidera (Dimethyl Fumarate) Pregnancy Exposure Registry. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911767 .	E5
82. Biogen, Idec & AbbVie 2014. Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process Versus Interferon β 1a in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064401 .	E2
83. Biogen, Idec & AbbVie 2016. Long-Term Extension Study in Subjects With Multiple Sclerosis Who Have Completed Study 205MS301 (NCT01064401) to Evaluate the Safety and Efficacy of DAC HYP. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797965 .	E2
84. Biogen, Idec & Biogen Idec Research, Ltd 2019. An Efficacy and Safety Study of BG00012 in Asian Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838668 .	A4
85. Biogen, Idec, Biogen Idec Research, Limited & Biogen Idec, M. A. Inc 2016. A Study Evaluating the Effectiveness of Tecfidera™ (Dimethyl Fumarate) on Multiple Sclerosis (MS) Disease Activity	E3

and Patient-Reported Outcomes. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930708 .	
86. Biogen, Idec, Biogen Idec Research, Ltd & Biogen Idec, M. A. Inc 2016. Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB033 in Subjects With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis When Used Concurrently With Avonex. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864148 .	E2
87. Biogen, Idec & Elan, Pharmaceuticals 2004. Natalizumab in Combination With Glatiramer Acetate (GA) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097760 .	E2
88. Biogen, Idec & Elan, Pharmaceuticals 2005. Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination With Avonex in the Treatment of Multiple Sclerosis. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030966 .	E2
89. Biogen, Idec & Elan, Pharmaceuticals 2011. Treatment Interruption of Natalizumab. November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071083 .	E2
90. Biogen, Idec & Elan, Pharmaceuticals 2012. Study Evaluating Rebif, Copaxone, and Tysabri for Active Multiple Sclerosis. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058005 .	A4
91. Brown, Theodore R. M. D. M. P. H. 2014. Pilot Study of Anesthetic Topical Adhesive (Synera™) to Reduce Injection Pain With Subcutaneous Multiple Sclerosis Medications (OUCH). December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834586 .	E2
92. Brown, Theodore R. M. D. M. P. H. & Teva Neuroscience, Inc 2013. Diclofenac Sodium Topical Gel to Reduce Injection Site Discomfort in Patients With Multiple Sclerosis Taking Glatiramer Acetate. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454791 .	E2
93. Cantonal Hospital of St, Gallen 2010. The Neuroprotective Effect of Lamotrigine and Interferon Beta 1a in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00917839 .	E2
94. Cantonal Hospital of St, Gallen & Bayer 2011. Study Comparing Corpus Callosum Atrophy as a Marker of Later Development of Cognitive Impairment in Patients With Multiple Sclerosis. June	

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250665 .	E2
95. Carmel Medical, Center 2012. The Effects of Interferon Beta Combined With Vitamin D on Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005095 .	E2
96. Centre Hospitalier Universitaire de, Nice, Department of Clinical, Research & Innovation 2014. Longitudinal Study in Clinically Isolated Syndrome (CIS) Patients Treated With Interferon Beta. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819897 .	A1
97. Charite University, Berlin Germany 2012. Sunphenon Epigallocatechin-gallate (EGCg) in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (SuniMS Study). November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525668 .	E2
98. Charite University, Berlin Germany & Bayer 2012. Flupirtine as Oral Treatment in Multiple Sclerosis. November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623415 .	E2
99. Charite University, Berlin Germany, German Research, Foundation, German Federal Ministry of, Education, Research & Pfizer 2007. Atorvastatin in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616187 .	E2
100. Charite University, Berlin Germany & NeuroCure 2016. MODification of VISual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study). January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647880 .	E2
101. Clinique de sclérose en plaques et neuromusculaire de, l'Outaouais Combination Therapy of Betaseron-Prograf in Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00298662 .	E2
102. Coordinación de Investigación en Salud, Mexico 2011. Efficacy of Fish Oil in Multiple Sclerosis. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842191 .	E2
103. Department of Veterans, Affairs Costs, Quality of Life and Functional Outcomes in Veterans Treated for Multiple Sclerosis With Beta-Interferon I-B (Betaseron). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439257 .	E5
104. Fraser, Cira Ph D. R. N. Acns- B. C. 2012. A Prospective Study of	

Spasticity in Individuals With Multiple Sclerosis. September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111435 .	E2
105. Genentech & Roche Pharma, A. G. 2009. A Study of the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676715 .	E2
106. Genzyme, a Sanofi Company & Bayer 2007. A Phase II Study Comparing Low- and High-Dose Alemtuzumab and High-Dose Rebif® in Patients With Early, Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050778 .	E3
107. Genzyme, a Sanofi Company & Bayer 2011. Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study One. May http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530348 .	E2
108. Genzyme, a Sanofi Company & Bayer 2011. Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study Two. September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548405 .	E2
109. Genzyme, a Sanofi Company & Bayer 2016. An Extension Protocol for Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab. February http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00930553 .	E2
110. Glostrup University Hospital, Copenhagen & Sanofi Simvastatin as an Add-on Treatment to Copaxone for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00429442 .	E2
111. Hoffmann-La, Roche 2019. A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01247324 .	E2
112. Hospital, S. Andrea Safety and Tolerability of Interferon-Beta-1a and Estroprogestins Association in MS Patients. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151801 .	E2
113. Hospital, S. Andrea & Centers Gene Expression in MS Patients Before and During Treatment With Interferon-beta. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202384 .	E3
114. Hospital, S. Andrea, Centers & Multiple Sclerosis Italian,	

Foundation 2011. Interferon β -1b Treatment by Cyclical Administration. February http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00270816 .	A2
115. Institute for Clinical, Research Combination Therapy (Provigil + Avonex) to Treat Cognitive Problems in MS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00210301 .	E2
116. Johns Hopkins, University & Biogen, Idec 2013. Using Optical Coherence Tomography (OCT) to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. August http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337427 .	E2
117. Johns Hopkins, University, Oregon, Health, Science, University, University of California, San Francisco, Washington University School of, Medicine, Mount Sinai School of, Medicine, University of, Pennsylvania, Yale, University, The Cleveland, Clinic, University of, Rochester, Stanford, University, University of, Virginia, Swedish Medical, Center, Anne Arundel Medical, Center, Brook, Suny Stony & Columbia, University 2014. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490502 .	E2
118. Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport & Biogen, Idec 2009. Safety and Efficacy Study of Doxycycline in Combination With Interferon-B-1a to Treat Multiple Sclerosis. August http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00246324 .	E2
119. Ltd, B. T. G. 2011. A Study of Orally Administered BGC20-0134 (Structured Lipid) in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01037907 .	E2
120. Ltd, G. W. Pharmaceuticals 2008. Sativex Versus Placebo When Added to Existing Treatment for Central Neuropathic Pain in MS. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391079 .	E2
121. Ltd, G. W. Pharmaceuticals 2009. A Study of the Safety and Effectiveness of Sativex®, for the Relief of Symptoms of Spasticity in Subjects, From Phase B, With Multiple Sclerosis (MS). January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00681538 .	E2
122. Ltd, G. W. Pharmaceuticals 2016. A Study of the Safety and Effectiveness of Nabiximols (Sativex), for the Relief of Symptoms of Spasticity in Subjects, From Part B, With Multiple	

Sclerosis. November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868048 .	E2
123. Merck, KGaA 2006. Study To Evaluate The Immunogenicity And Safety Of r-hIFN Beta-1a (Rebif®) Using Clone 484-39 In Multiple Sclerosis. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00367484 .	E5
124. Merck, KGaA 2008. A Study to Evaluate Rebif® New Formulation (IFN-beta-1a) in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441103 .	E6
125. Merck, KGaA 2008. A Postmarketing Surveillance (PMS) Study to Evaluate the Extent to Which Patient Compliance is Influenced by Use of a Variable Titration Regimen at the Start of Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis (MS) With Interferon Beta 1a (Rebif®). July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142492 .	E3
126. Merck, KGaA 2008. Transition to Rebif New Formulation. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619307 .	E2
127. Merck, KGaA 2009. An Observational Study of Multiple Sclerosis (MS) Patients Starting or Restarting Baseline Treatment With Interferon Beta 1a After the Use of Escalation Treatment With Mitoxantrone. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142518 .	E3
128. Merck, KGaA 2010. REbif FLEXible Dosing in Early Multiple Sclerosis (MS). August http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404352 .	A1
129. Merck, KGaA 2010. Pharmacogenetic Trial and Long-term Follow-up of the PRISMS Trial (PRISMS-15). November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034644 .	A3
130. Merck, KGaA 2011. Minocycline as add-on to Interferon Beta-1a IFN Beta-1a (Rebif®) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis RRMS. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134627 .	E2
131. Merck, KGaA 2011. Tolerability of Rebif® (Interferon-beta 1-A) Therapy in Korean Patients With Multiple Sclerosis. November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074346 .	E3
132. Merck, KGaA 2011. Rebif Compliance Support Program - Assessing Needs in Multiple Sclerosis. April	

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080573 .	E3
133. Merck, KGaA 2011. Long-term Follow-Up of Patients Who Participated in Study 27025 (REFLEX). August http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813709 .	A1
134. Merck, KGaA 2011. An Observational Study Comparing Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire (MusiQoL) and Multiple Sclerosis Quality of Life-54 Instrument (MSQOL-54) in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) Patients on Long-term Rebif® Therapy. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01141751 .	E2
135. Merck, KGaA 2013. An Observational Study to Evaluate Quality of Life (QoL) and Influence of Cognitive Status on QoL in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) During 2 Years Treatment With Rebif New Formulation (RNF). October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110993 .	E2
136. Merck, KGaA 2014. A Phase 4 Study to Assess the Impact of Patient Support Program on Health Related Quality of Life and Adherence in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Administered Rebif® With the RebiSmart™ Device. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01791244 .	E2
137. Merck, KGaA 2015. Supplementation of VigantOL® Oil Versus Placebo as Add-on in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Receiving Rebif® Treatment. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285401 .	E2
138. Merck, KGaA & Emd Inc, Canada 2014. Treatment Adherence When Using RebiSmart™ in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects. July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128075 .	E2
139. Merck, KGaA & Gesellschaft für Therapieforschung mb, H. 2005. An Observational Study to Document the Effectiveness and Compatibility of Rebif 44 or 22 µg in the Therapy of the Chronic Multiple Sclerosis. November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142557 .	E3
140. Merck, KGaA & Gesellschaft für Therapieforschung mb, H. 2008. An Observational Study Evaluating Therapy Optimisation Using High-frequency and High-dosage Administration of Interferon-beta (Rebif®) in Multiple Sclerosis (MS) Patients. June	E3

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142453 .	
141. Merck, KGaA & Gesellschaft für Therapieforschung mb, H. 2009. A Phase IV Study of Rebif® 44mcg Administered Three Times Per Week by Subcutaneous Injection Compared With no Treatment in the Therapy of Relapsing Multiple Sclerosis After Mitoxantrone. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142466 .	E3
142. Merck, KGaA & Merck A.E, Greece 2012. An Observational Study for the Assessment of Compliance and Persistence to Rebif® Therapy of Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (MS) and Evaluation of Potential Factors Influencing These Parameters. September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01112345 .	E2
143. Merck, KGaA, Merck A.E, Greece, Merck Oy, Finland, Merck B.V, Netherlands, Merck A.B, Sweden & Merck, S. A. Portugal 2011. Safety, Tolerability and Adherence With Rebif® New Formulation in Real Life Settings (STAR). June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080027 .	E3
144. Merck, KGaA & Merck Serono Australia Pty, Ltd 2012. Post Marketing Surveillance Study to Evaluate the Tolerability of Rebif® New Formulation in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in an Australian Clinical Setting. May http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101776 .	E3
145. Merck, KGaA & Merck Serono Limited, U. K. 2009. Assessment of Subject Use of the Rebiject II Injection Device According to Nurse Examination of Subject Accuracy in 10 Steps as a Dummy Demonstration. September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195857 .	E2
146. Merck, KGaA & Merck Serono Limited, U. K. 2010. Assessment of Patient Use of a New Device: RebiSmart. September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195870 .	E2
147. Merck, KGaA & Merck Serono Limited, U. K. 2012. An Observational, Retrospective, UK & Ireland Audit of Patient Adherence to Rebif® Injections Using the RebiSmart™ Injection Device. September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01601080 .	E2
148. Merck, KGaA & Merck Serono Limited, U. K. 2015. The Impact of Disease Modifying Therapies (DMTs) and Associated Support Services on Patient Reported Experience Measures (PREMs) and Outcomes (PROs) in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS)	E3

Patients. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01601119 .	
149. Merck, KGaA, Merck Serono, Norway & Smerud Medical Research International, A. S. 2012. A Scandinavian Non-interventional Study of Adherence to RebiSmart Administered Rebif New Formulation (RNF) Treatment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Subjects. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125475 .	E2
150. Merck, KGaA & Merck Serono S.A, Geneva 2013. An Observational Study for the Assessment of Adherence, Effectiveness and Convenience of Rebif® Treatment in Relapsing Multiple Sclerosis Patients Using RebiSmart™. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01108887 .	E2
151. Merck, KGaA & Merck Serono S.A.S, France 2010. Evaluation of Emotional Disorders During Treatment by Interferon Beta in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Patients. July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201343 .	E3
152. Merck, KGaA & Merck Serono S.A.S, France 2015. A Multicentre Study of the Efficacy and Safety of Supplementary Treatment With Cholecalciferol in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Subcutaneous Interferon Beta-1a 44 µg 3 Times Weekly. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198132 .	E2
153. Merck, KGaA & Merck Serono S.P.A, Italy 2014. Dietary Supplement of Curcumin in Subjects With Active Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Subcutaneous Interferon Beta 1a. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01514370 .	E2
154. Merck, KGaA & Merck spol.s.r.o, Czech Republic 2013. Post-Authorization Observational Study to Evaluate Cognition and Fatigue in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Treated With Rebif®. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075880 .	E3
155. MidAmerica Neuroscience, Institute & Consultants in, Neurology Induction Therapy With a Single High Dose Bolus of Intravenous Methotrexate With Leucovorin Rescue, Prior to Initiation of AVONEX® Treatment, in Patients Presenting With a First Acute Demyelinating Event. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037115 .	E3
156. MidAmerica Neuroscience, Institute, Consultants in, Neurology &	E5

Biogen, Idec Combination Therapy With Avonex and BiMonthly High Dose Intravenous Methotrexate in Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037102 .	
157. Mount Sinai School of, Medicine, Fred, Lublin, National Institute of Neurological, Disorders & Stroke 2012. Combination Therapy in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (MS)CombiRx. July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00211887 .	A2
158. Multiple Sclerosis, Institute A Safety Study of Combination Treatment With Avonex and Placebo-Controlled Dosing of Topamax in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217295 .	E2
159. National Institute of, Allergy, Infectious, Diseases & Autoimmunity Centers of, Excellence 2006. Treatment of Multiple Sclerosis With Copaxone and Albuterol. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039988 .	E3
160. Neurognostics An fMRI Study of Treatment Optimization Comparing Two Disease Modifying Therapies Used to Treat Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00398528 .	E5
161. Northwestern, University & Richard Burt, M. D. 2011. Hematopoietic Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278655 .	E2
162. Northwestern, University, Richard Burt, M. D., Rush University Medical, Center, University of Sao, Paulo & Uppsala, University 2014. Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273364 .	E2
163. Novartis 2011. Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase. July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00340834 .	E2
164. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2012. A 6-month, Randomized, Open-label, Patient Outcomes, Safety and Tolerability Study of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/Day vs. Comparator in Patients With Relapsing Forms of Multiple	E2

Sclerosis. August http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216072 .	
165. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2013. Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (EPOC). June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534182 .	E2
166. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2014. Patients With RRMS:Candidates for MS Therapy Change. July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317004 .	E2
167. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2014. ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621269 .	E2
168. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2015. Fingolimod Versus Interferon Beta 1b in Cognitive Symptoms. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333501 .	E2
169. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2015. Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623596 .	E2
170. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2015. Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498887 .	E2
171. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2017. MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633112 .	E2
172. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2017. Safety and Efficacy of Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892722 .	A1
173. Nuron Biotech, Inc 2013. Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of NU100 in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464905 .	E2
174. Office of Rare, Diseases, National Center for Research, Resources &	eingeschlossen

University of, Maryland Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Copolymer 1 for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004814 .	
175. Ohio State, University, Aaron, Boster, Serono, E. M. D. & Pfizer 2012. Combination Therapy Using Cellcept and Rebif in RRMS. May http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618527 .	E2
176. Ospedale Civico, Lugano, Claudio, Gobbi & Bayer 2013. Natalizumab De-escalation to Interferon-beta-1b in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. August http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701856 .	E2
177. Ospedale Civico, Lugano & Neurocenter of Southern, Switzerland 2012. Natalizumab De-escalation With Interferon Beta-1b. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01144052 .	E2
178. Providence Multiple Sclerosis, Center & Biogen, Idec 2008. Safety/Effectiveness of Adding Monthly Dexamethasone to Weekly Avonex for MS. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00232193 .	E1
179. RedHill Biopharma, Limited 2014. Proof of Concept Study of RHB-104 as Add-On Therapy to Interferon Beta-1a in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717664 .	E2
180. Rennes University, Hospital, Bayer, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of, Pfizer & Farmades, Italy Evaluation of a New Therapeutic Strategy in Early and Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00219908 .	E2
181. Research, I. N. C. & Bayer 2012. Betaseron Pregnancy Registry. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317564 .	E2
182. Revalesio, Corporation 2016. Proof of Concept Study Evaluating RNS60 in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. February http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01714089 .	E2
183. Rigshospitalet, Denmark, Melinda, Magyari & University of, Copenhagen 2011. REsPonse to Interferon-Alpha in InterfeRon-β Neutralizing Antibody Positive Multiple Sclerosis Patients. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171209 .	E2

184. Rocky Mountain Ms Research Group, L. L. C. & Biogen, Idec 2014. Pilot Study to Assess Disease Stability in a Natalizumab to Dimethyl Fumarate Crossover Design. July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945359 .	E2
185. Rocky Mountain Ms Research Group, L. L. C., John F. Foley, M. D., Biogen, Idec & Elan, Pharmaceuticals 2013. Analysis of Lymphocyte Cell Surface Adhesion Marker Expression in Natalizumab Population With Active Control. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626248 .	E2
186. Rutgers, The State University of New Jersey 2013. Immune Regulation in Multiple Sclerosis: MicroRNA and Antigen-Presenting Cells. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587690 .	E2
187. Rutgers, The State University of New Jersey 2015. Immune Regulation in Multiple Sclerosis: The Effect of Glatiramer Acetate on MicroRNA Expression in Antigen-Presenting Cells. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993004 .	E2
188. Rutgers, The State University of New Jersey, University of, Medicine & Dentistry New, Jersey 2007. Phase IV Study, Betaseron Versus Copaxone for Relapsing Remitting or CIS Forms of MS Using Triple Dose Gad 3 T MRI. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176592 .	Eingeschlossen
189. Rutgers, The State University of New Jersey, University of, Medicine, Dentistry New, Jersey & Bayer 2011. Modulation of Plasmacytoid Dendritic Cell Function in Multiple Sclerosis. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00468182 .	A1
190. Saint Francis, Care & Biogen, Idec 2013. Assessing Tolerability of Avonex Intramuscular Injections. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641120 .	E5
191. Sanofi 2006. FOCUS Fatigue Outcome in Copaxone Users. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00267319 .	E5
192. Sanofi 2009. Phase II Study of Teriflunomide as Adjunctive Therapy to Glatiramer Acetate in Subjects With Multiple Sclerosis. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475865 .	E2
193. Sanofi 2009. Phase II Study of Teriflunomide as Adjunctive Therapy to Interferon-beta in Subjects With Multiple Sclerosis. June	E2

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489489 .	
194. Sanofi 2010. Long Term Safety of Teriflunomide When Added to Interferon-Beta or Glatiramer Acetate in Patients With Multiple Sclerosis. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811395 .	E2
195. Sanofi 2011. A Study Comparing the Effectiveness and Safety of Teriflunomide and Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883337 .	E2
196. Sanofi 2012. Study to Investigate the Immune Response to Influenza Vaccine in Patients With Multiple Sclerosis on Teriflunomide. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403376 .	E2
197. Sanofi 2013. Efficacy and Safety of Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis and Treated With Interferon-beta. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252355 .	E2
198. Serono, E. M. D. Implementation Study of Treatment Optimization Recommendations on Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RR MS) Subjects. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101959 .	E3
199. Serono, E. M. D. 2009. 12-week Study to Evaluate RebiSmart™ Suitability for Self Injection in Relapsing Multiple Sclerosis. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735007 .	E2
200. Serono, E. M. D. 2009. Rebif New Formulation (RNF) Quality of Life (QOL) Study. February http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472797 .	A2
201. Serono, E. M. D. 2010. The Rebif vs Glatiramer Actetate in Relapsing Multiple Sclerosis Pharmacogenetics Trial. November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034579 .	E2
202. Serono, E. M. D. 2010. A Multicenter, Open-label, RebiSmart™ Autoinjector Ease of Use Study. August http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036165 .	E2
203. Serono, E. M. D. 2010. The Multicenter, Open-label, Single-use Autoinjector Convenience Study. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958009 .	E2
204. Serono, E. M. D. 2011. A Phase 2 Study of Cladribine Add-on to Interferon-beta (IFN-beta) Therapy in Multiple Sclerosis (MS)	

Subjects With Active Disease (ONWARD). September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436826 .	E2
205. Serono, E. M. D. 2011. Retrospective Cohort Study of Rebif® Use in Pediatric Multiple Sclerosis (MS) Subjects (REPLAY). July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207648 .	A1
206. Serono, E. M. D. 2011. Oral Cladribine in Early Multiple Sclerosis (MS). July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725985 .	E2
207. Serono, E. M. D. 2012. Rebif Advanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Immunology Pilot Trial. February http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085318 .	E3
208. Serono, E. M. D. 2014. Adherence Trial With MS LifeLines ® Services. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905527 .	E2
209. Serono, E. M. D. 2016. Efficacy, Safety, and Tolerability of Plovamer Acetate (Pathway 1). November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01963611 .	E2
210. Serono, E. M. D. & Pfizer Rebif® Versus Copaxone® in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078338 .	eingeschlossen
211. Serono, E. M. D. & Pfizer 2007. RNF and Betaseron® Tolerability Study. November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428584 .	E6
212. Serono, E. M. D. & Pfizer 2007. Rebif New Formulation (RNF) in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110396 .	E5
213. Serono, E. M. D. & Pfizer 2007. Rebif® Pregnancy Registry. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00338741 .	E5
214. Serono, E. M. D. & Serono International, S. A. 2002. A Study of Rebif® Compared With Avonex® in the Treatment of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (MS). June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292266 .	eingeschlossen
215. Serono, E. M. D. & Serono International, S. A. 2002. Tolerability of Rebif® Injection With and Without the Use of Rebiject™Mini in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Subjects. December	A2

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292253 .	
216. Sheba Medical, Center Gait Evaluation in Multiple Sclerosis Patients Treated With Glatiramer Acetate. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331747 .	E3
217. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer, Center 2014. High Dose Cyclophosphamide Followed by Glatiramer Acetate in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939549 .	E2
218. State University of New York at Buffalo & Biogen, Idec Effect of Interferon Beta-1a (Avonex®) on Changes of Non-Conventional MRI Measures in Patients With MS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00463710 .	E3
219. Stony Brook, University & Teva Pharmaceuticals, U. S. A. 2011. Mindfulness Based Stress Reduction in Multiple Sclerosis (MS). November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419301 .	E2
220. Sun Yat-sen, University & Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University 2015. Characteristic Study on Chinese Patients With Multiple Sclerosis. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818103 .	E2
221. Synthon, B. V. 2014. Efficacy and Safety of GTR in Comparison to Copaxone®. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489254 .	A4
222. System, O. S. F. Healthcare 2014. Correlation Between Relapses in Multiple Sclerosis (MS) and Vitamin D Intake. September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994018 .	E2
223. Tehran University of Medical, Sciences 2008. Simvastatin in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Using Avonex Compared to Placebo. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668343 .	E2
224. Teva Pharmaceutical, Industries 2005. A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Novantrone Therapy Followed by Copaxone for Multiple Sclerosis. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203073 .	E3
225. Teva Pharmaceutical, Industries 2005. A Study to Test the Effectiveness and Safety of a New Higher 40mg Dose of	

<p>Copaxone® Compared to Copaxone® 20mg, the Currently Approved Dose. September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202982.</p>	E3
<p>226. Teva Pharmaceutical, Industries 2005. A Study to Evaluate the Impact of Using Warm Compress Prior to Daily Injections of Copaxone®. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239993.</p>	E3
<p>227. Teva Pharmaceutical, Industries 2006. Safety and Efficacy Study of Copaxone Administered in Combination With Minocycline. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203112.</p>	E2
<p>228. Teva Pharmaceutical, Industries 2006. Safety and Efficacy Study of Copaxone Administered in Combination With N-Acetylcysteine. August http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203099.</p>	E2
<p>229. Teva Pharmaceutical, Industries 2006. A Study to Evaluate the Impact on Skin (Injection Site) Reactions of Taking an Antihistamine (Zyrtec®) or Placebo Prior to Daily Injections of Copaxone®. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00240032.</p>	E2
<p>230. Teva Pharmaceutical, Industries 2007. Randomized Study Designed to Look at Disease Progression Using 2 Currently FDA Approved Drugs for the Treatment of RRMS. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202995.</p>	A4
<p>231. Teva Pharmaceutical, Industries 2007. Evaluate Early Glatiramer Acetate Treatment in Delaying Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis of Subjects Presenting With Clinically Isolated Syndrome. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666224.</p>	E3
<p>232. Teva Pharmaceutical, Industries 2008. Clinical Trial Comparing Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RR-MS) With Two Doses of Glatiramer Acetate (GA). October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337779.</p>	E2
<p>233. Teva Pharmaceutical, Industries 2009. Assessment Study of Steroid Effect in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects Treated With Glatiramer Acetate. May http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203047.</p>	E3
<p>234. Teva Pharmaceutical, Industries 2009. Safety of New Formulation of Glatiramer Acetate. September</p>	

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947752 .	A2
235. Teva Pharmaceutical, Industries 2009. A Study to Evaluate the Long Term Safety and Effectiveness of Novantrone Therapy Followed by Copaxone Treatment for Multiple Sclerosis. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203086 .	E2
236. Teva Pharmaceutical, Industries 2009. Determine Impact of Multiple NAb Tests on Treatment Compared to Usual Care of MS Patients on High-dose IFN Therapy. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00336557 .	E2
237. Teva Pharmaceutical, Industries 2011. BRAVO Study: Laquinimod Double Blind Placebo Controlled Study in RRMS Patients With a Rater Blinded Reference Arm of Interferon β -1a (Avonex®). November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00605215 .	E2
238. Teva Pharmaceutical, Industries 2012. A Study in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Glatiramer Acetate (GA) Injection 40 mg Administered Three Times a Week Compared to Placebo. November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067521 .	E2
239. Teva Pharmaceutical, Industries 2012. To Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Glatiramer Acetate (GA) 20 mg/0.5 ml New Formulation Administered Daily by Subcutaneous (SC) Injection in Subjects With RRMS. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578785 .	E6
240. Teva Pharmaceutical, Industries 2013. Safety and Tolerability of Glatiramer Acetate. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874145 .	E3
241. Teva Pharmaceutical, Industries 2013. A Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study Assessing the Safety and Tolerability. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404117 .	E2
242. Teva Pharmaceutical, Industries 2015. Copaxone® Study to Follow Patients From the First Original Study for Safety and Effectiveness. February http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203021 .	E5
243. Teva Pharmaceutical, Industries 2016. A Study to Evaluate 2 Doses	

Of Oral Administration Of Laquinimod Compared to Interferon β -1a Administered by Injection in Participants With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). May http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975298 .	E2
244. Teva Pharmaceutical, Industries & Teva Neuroscience, Inc 2005. A Study to Evaluate the Impact on Skin (Injection Site) Reactions of Using Alcohol Wipes Prior to Daily Injections of Copaxone®. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00220922 .	E2
245. Teva Pharmaceutical, Industries & Teva Neuroscience, Inc 2007. A Study Comparing Shared Solutions® Plus MS Center Support Versus Shared Solutions® Alone. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00240006 .	E2
246. Teva Pharmaceutical, Industries & Teva Neuroscience, Inc 2008. A Study to Evaluate Readiness to Self-inject on Adherence and Compliance to Copaxone® Therapy. July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238654 .	E5
247. Teva Pharmaceutical, Industries & Teva Neuroscience, Inc 2010. Evaluation of Two Glatiramer Acetate (GA) Formulations in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients. November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167426 .	A2
248. Teva Pharmaceutical, Industries & Teva Neuroscience, Inc 2012. Therapy Optimization in Multiple Sclerosis (MS). December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819000 .	E5
249. Trio Medicines, Ltd & Biogen, Idec 2001. Avonex®: Safety, Blood Levels and Effects. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863069 .	E3
250. Trophos, Hôpital de la, Timone, Sgs & Services, Stragen 2014. Safety Study of Olesoxime in Patients With Stable Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Treated With Interferon Beta. January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808885 .	E2
251. University at, Buffalo 2010. Effect of Adrenocorticotropin Injection With Weekly Interferon Beta in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS). September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00986960 .	E2
252. University at, Buffalo 2013. A Longitudinal Study of Effect of Copaxone in RRMS Over 24 Months. February	

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695434 .	E2
253. University at, Buffalo, Biogen, Idec, Jacobs Neurological, Institute, Department of, Neurology, Center of Clinical Neuroscience, and, Charles University, Czech Republic & of Medicine, Prague Czech Republic 2011. Evaluation of Brain Atrophy in CIS Patients on Avonex. August http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592474 .	E5
254. University at, Buffalo, Charles University, Czech Republic, Medicine & General University Hospital in, Prague 2009. Assessment of Lesion Activity Analysis in the Avonex- Steroid Azathioprine (ASA) Study. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628315 .	E2
255. University at, Buffalo & Teva Neuroscience, Inc 2010. Comparison of 1.5T vs. 3T Protocols After Treatment With Glatiramer Acetate (GA). July http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937157 .	E5
256. University Hospital Inselspital, Berne, Cro: PharmaPart Ag, Bahnhofstrasse P. O. Box C. H. Thalwil & Laboratory: Viollier, A. G. Spalenring Postfach Basel 2009. Atorvastatin 40 mg in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated With Interferon-Beta-1b. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942591 .	E3
257. University Hospital Inselspital, Berne, Viollier Ag, Basel Switzerland & PharmaPart GmbH, Thalwil Switzerland 2010. Efficacy, Safety and Tolerability of Atorvastatin 40 mg in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated With Interferon-beta-1b. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111656 .	E3
258. University of British, Columbia & Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc Bayer Schering Pharma 2011. Effect of Aerobic Exercise on Side Effects of Disease Modifying Therapy With Subcutaneous Interferon-b1b in Patients With Multiple Sclerosis. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01122056 .	E2
259. University of British, Columbia, Canadian Institutes of Health, Research, Canada Foundation for, Innovation, Genome, Canada & British Columbia Clinical Genomics, Network 2013. Pharmacogenomics of Drug Safety in Multiple Sclerosis. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118130 .	E2
260. University of, Calgary & Neuroscience, Canada 2011. Neuroprotection and Repair in Optic Neuritis. December	

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01073813 .	E2
261. University of California, Los Angeles, Washington University School of, Medicine, University of Texas Southwestern Medical, Center, Ohio State, University, University of, Medicine, Dentistry New, Jersey, University of, Chicago, Western Institute for Biomedical Research, Salt Lake City U. T., Johns Hopkins, University, University of, Kansas, University of Minnesota, Clinical, Translational Science, Institute, Mayo, Clinic, University of Colorado, Aurora, University of New, Mexico, University of, Pennsylvania, Dartmouth Medical School, Lebanon N. H., National Multiple Sclerosis, Society, National Institutes of, Health & Adeona Pharmaceuticals, Ann Arbor M. I. 2014. A Combination Trial of Copaxone Plus Estriol in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). January http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451204 .	E2
262. University of California, San Francisco, National Multiple Sclerosis, Society, Oregon, Health & Science, University 2012. Neuroprotection With Riluzole Patients With Early Multiple Sclerosis. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501943 .	E2
263. University of California, San Francisco, National Multiple Sclerosis, Society & Teva Neuroscience, Inc 2012. Anti-Inflammatory Type II Monocyte Induction by Glatiramer Acetate (Copaxone) Treatment of Multiple Sclerosis. September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819195 .	E3
264. University of Colorado, Denver, University of Colorado, Hospital & Rocky Mountain Ms Research Group, L. L. C. 2014. Comparison of Rituximab Induction Therapy Followed by Glatiramer Acetate Therapy to Glatiramer Acetate Monotherapy for MS. August http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569451 .	E2
265. University of, Heidelberg & Serono Gmb, H. 2011. Randomized, Controlled Trial to Test the Efficacy of Interferon Beta in the Treatment of Intermediate Uveitis. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344253 .	E1
266. University of, Kansas, Nancy Hammond, M. D. & Kansas City Area Life Sciences Institute, Inc 2009. Comparison of Bone Effects With Copaxone and Interferon in Multiple Sclerosis. February http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490906 .	E3
267. University of, Kansas, Sharon Lynch, M. D. & Serono, E. M. D. 2011. Cognitive Effects of Immunomodulatory Drugs in MS.	

September http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00229502 .	E5
268. University of, Nebraska & Teva Pharmaceutical, Industries 2010. The Effects of Ethyl-Alpha-Guanido-Methyl Ethanoate on Skin Reactions From Glatiramer Acetate Injections. November http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988988 .	E2
269. University of North Carolina, Chapel Hill 2007. EARLY IFN β -1a and Atorvastatin Combination Therapy of Isolated Clinical Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis. October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00137176 .	E3
270. University of North Carolina, Chapel Hill 2010. Characterization of Interferon Beta -1 β -Induced Tolerizing Effect in Dendritic Cells. May http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630721 .	E3
271. University of North Carolina, Chapel Hill & University of North, Carolina 2007. EARLY IFN β -1a and Simvastatin Combination Therapy in Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00146068 .	E3
272. University of South, Florida & Serono, E. M. D. The Role of Serum Leptin Levels in Multiple Sclerosis Disease Activity While on Interferon Beta 1a (Rebif) Treatment. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067573 .	E2
273. University of Southern, California 2013. Clinical 15 Months Study Comparing Monthly Pulse ACTH (Acthar Gel) Therapy With Monthly Methylprednisolone (MP, Solumedrol) for Multiple Sclerosis (MS) Patients Who Are on Regular Beta-interferons (Avonex, Betaseron or Rebif). June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01049451 .	E2
274. University of Southern, California & Teva Pharmaceuticals, U. S. A. 2013. Glatiramer Acetate for Multiple Sclerosis With Autoimmune Comorbidities. April http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01456416 .	E3
275. University of, Turku 2011. Colecalciferol as an Add-on Treatment to Interferon-beta-1 β for Treatment of Multiple Sclerosis (MS). May http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339676 .	E2
276. University of, Turku & Bayer 2011. Colecalciferol as an Add-on Treatment to Subcutaneously-Administered Interferon-beta-1 β for	

Treatment of Multiple Sclerosis (MS). May http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432704 .	E2
277. University of Texas Southwestern Medical, Center & Aspreva, Pharmaceuticals 2009. Safety and Efficacy of Cellcept and Avonex as Combination Treatment in Multiple Sclerosis. June http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324506 .	E2
278. University of Texas Southwestern Medical, Center, Roche Pharma, A. G. & Biogen, Idec 2007. Safety Study of Combination Therapy With Intramuscular Avonex and Oral Cellcept in Patients With Multiple Sclerosis. March http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00223301 .	E2
279. University of Texas Southwestern Medical, Center, Teva Pharmaceutical, Industries, The University of Texas Health Science Center, Houston, University of Alabama at, Birmingham & Charite University, Berlin Germany 2015. Alternative Treatment Paradigm for Natalizumab Trial. December http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710228 .	E2
280. University of Turin, Italy & Dimensione Ricerca, s r l Optimizing IFN Beta - 1B Dose. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473213 .	E2
281. Washington Neuropsychology Research, Group & Genzyme, a Sanofi Company 2011. Comparison of Campath and Rebif Treatment on Cognition in Multiple Sclerosis (MS). October http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914758 .	E2
282. Waukesha Memorial, Hospital & The Cleveland, Clinic 2012. fMRI Study of Treatment Recommendations Comparing Recently Diagnosed Multiple Sclerosis (MS) Patients to Controls. August http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391352 .	E3
283. Wayne State, University Exploratory Study to Investigate the Reparative and Regenerative Potential of Alemtuzumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients Participating in the CARE MS I and MS II Studies. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020370 .	E2

Register: ICTRP Search Portal

287 Registereinträge insgesamt → Duplikate (12) als ein Eintrag in der Tabelle angezeigt.

Liste von 275 Registereinträgen

Registereinträge ICTRP Search Portal	Einschlusskriterium nicht erfüllt (E1-6) oder Ausschlussgrund (A1-4)
<p>1. ICTRP 2013. Prospective, multicentre, open label, clinical study to evaluate efficacy and safety of R-TPR-011 in patients with multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000655. CTRI/2009/091/000655</p>	E2
<p>2. ICTRP 2013. The assessment of effect of Cinnovex, Rebif and Betaferon on serum level of brain-derived neurotrophic factor in multiple sclerosis patients referring to neurology department of Ahwaz Golestan hospital. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT2013073114234N1. IRCT2013073114234N1</p>	E1
<p>3. ICTRP 2013. An Open- Label, Two-Arm Randomized Study to Characterize Flu-Like Symptoms in Relapsing Multiple Sclerosis Patients Transitioning From Current Interferon Beta Therapies to BIIB017. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01939002. NCT01939002</p>	E2
<p>4. ICTRP 2013. Prospective, multicentre, rater-blinded, active-controlled, randomised, 4-arm parallel-group phase IIIb study to investigate the ability of the HAP score to predict responders to Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN82177408. ISRCTN82177408</p>	E2
<p>5. ICTRP 2013. Therapeutic Vaccination against Human Papillomavirus Type 16 for the Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV+ Men. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-</p>	

005466-34-NL. EUCTR2012-005466-34-NL	A1
6. ICTRP 2013. Active-controlled phase IIIb study to investigate the ability of the HAP score to predict responders to Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis. - PREDICT trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-005086-12-AT . EUCTR2012-005086-12-AT	E2
7. ICTRP 2013. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB033 in Subjects with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis When Used Concurrently with Avonex®. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-006262-40-CZ . EUCTR2011-006262-40-CZ	E2
8. ICTRP 2013. A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active controlled study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon á-1a i.m. once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-IT . EUCTR2011-005677-23-IT	E2
9. ICTRP 2013. BETASLEEP - SLEEP Quality and Functional Health Status, Fatigue, Comorbidities and Therapeutic Algorithms Among BETAferon® Treated MS Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01766063 . NCT01766063	E1
10. ICTRP 2013. A Phase II Study Evaluating RNS60 Compared to Interferon Beta-1a (Avonex) for the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01714089 . NCT01714089	E2
11. ICTRP 2013. The Comparison of clinical and side effects of Cinnaferon with Betaferon in patients with Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201205221859N4 . IRCT201205221859N4	E2
12. ICTRP 2013. Natalizumab De-escalation to Interferon-beta-1b in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis: A Swiss Multicenter Study Prospective, Controlled, Single-arm, Open-label, Multi-centre, Phase IV Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01701856 .	

NCT01701856	E3
13. ICTRP 2013. Assessment of Strategies for the Management of Flu-like Symptoms in MS Patients Commencing Treatment With Betaferon®. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01706055 . NCT01706055	E3
14. ICTRP 2013. Vaccination with autologous dendritic cells loaded with autologous tumor lysate or homogenate combined with immunomodulating radiotherapy and/or preleukapheresis IFN-alfa in patients with metastatic melanoma: a randomized "proof-of-principle" phase II study. - ABSIDE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-001410-41-IT . EUCTR2012-001410-41-IT	A1
15. ICTRP 2013. Phase II/III Study to Investigate the Effects of Fingolimod Versus Interferon Beta-1b on Visual Recovery After Optic Neuritis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01647880 . NCT01647880	E1
16. ICTRP 2013. Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya® - MOVING. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004787-30-DE . EUCTR2011-004787-30-DE	E1
17. ICTRP 2013. Assessing Tolerability of Avonex Intramuscular Injects With a 25 Gauge Needle Versus 30 Gauge Needle. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01641120 . NCT01641120	E1
18. ICTRP 2013. Treatment optimization of newly diagnosed Ph/BCR-ABL positive patients with chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase with nilotinib vs. nilotinib plus interferon alpha induction and nilotinib or interferon alpha maintenance therapy. - Tasigna and Interferon alpha evaluation initiated by the German CML Study Group - the TIGER study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-024262-22-DE . EUCTR2010-024262-22-DE	E3 A1
19. ICTRP 2013. The Impact of Disease Modifying Therapies (DMTs) and Associated Support Services on Patient Reported Experience Measures (PREMs) and Outcomes (PROs) in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01601119 . NCT01601119	E2

<p>20. ICTRP 2013. A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of NU100 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis - RRMS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2012/03/002519. CTRI/2012/03/002519</p>	E2
<p>21. ICTRP 2013. Post-authorization safety study to check the potential association between the safety profile of beta interferon 1a and the body mass index or pharmacodynamics during the titration phase - PASS-PD del escalado de dosis de Rebif. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-000606-23-ES. EUCTR2006-000606-23-ES</p>	E3
<p>22. ICTRP 2013. A Phase 1/2 Randomized, Dose-finding Study of MEDI-551 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005475-16-GB. EUCTR2011-005475-16-GB</p>	E2
<p>23. ICTRP 2013. A 3-year, multi-center study to evaluate optical coherence tomography as an outcome measure in patients with multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001437-16-DE. EUCTR2011-001437-16-DE</p>	E2
<p>24. ICTRP 2013. A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability of (Fingolimod) 0.5 mg/Day in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Who Are Candidates for Multiple Sclerosis (MS) Therapy Change From Previous Disease Modifying Therapy (DMT). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01534182. NCT01534182</p>	E2
<p>25. ICTRP 2013. Prospective Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Dietary supplement of Curcumin (BCM95) in Subjects With Active Relapsing Multiple Sclerosis Treated With subcutaneous Interferon Beta 1a 44 Mcg Three Times a Week (TIW). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01514370. NCT01514370</p>	E2
<p>26. ICTRP 2013. The Comparison of safety and Efficacy of ReciGen and Rebif in patients with Relapsing Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT2011122018</p>	E2

59N3. IRCT201112201859N3	
27. ICTRP 2013. A Randomized, Single-Blind, Crossover Study in Healthy Volunteers to Demonstrate the Bioequivalence of Interferon Beta-1a Manufactured by Two Different Processes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01500408 . NCT01500408	E2
28. ICTRP 2013. Open label,balanced,randomized,two-treatments,single-dose,parallel,comparative subcutaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic study of Interferon Beta 1 b 0.5 mg of M/S Cadila Healthcare Ltd.,Ahmedabad,India with Betaferon containing 0.5 mg Interferon Beta 1 b of Schering(PTY) Ltd, Germany in healthy, adult, male, human subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002221 . CTRI/2011/12/002221	A2
29. ICTRP 2013. Study Assessing Cognitive Performance Plus Physical Activity in Patients With Relapsing-Remitting MS Under Treatment With Betaferon®. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01491100 . NCT01491100	A2
30. ICTRP 2013. A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of NU100 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis Duplikat? : http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-002683-24-ES . EUCTR2011-002683-24-ES	E2
31. ICTRP 2013. The effect of interferon beta-1a treatment on functional adaptation in Multiple Sclerosis (MS) - interferon beta-1a and functional adaptation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-003570-89-NL . EUCTR2011-003570-89-NL	E2
32. ICTRP 2013. A Phase 3, Multicenter, Double-blind,Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of NU100 in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis Duplikat? : http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01464905 . NCT01464905	E3
33. ICTRP 2013. Prospective Study of Betaferon in Adherence, Coping and Nurse Support in Patients of Chinese Origin With Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01436838 .	E2

NCT01436838	
34. ICTRP 2013. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Comparison to Interferon Beta-1a (Rebif©) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01412333 . NCT01412333	E3
35. ICTRP 2013. A Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study Assessing the Safety and Tolerability. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01404117 . NCT01404117	E2
36. ICTRP 2013. Betaferon© Regulatory Post-Marketing Surveillance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01414816 . NCT01414816	E2
37. ICTRP 2013. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif©) In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis - OPERA II Duplikat? : http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020315-36-BE . EUCTR2010-020315-36-BE	E5
38. ICTRP 2013. Bio-molecular effects of interferon-beta and d-vitamin association - VITAD-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023677-19-IT . EUCTR2010-023677-19-IT	E2
39. ICTRP 2013. Use of alpha interferon in the treatment of the maintenance phase of multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=RPCEC00000115 . RPCEC00000115	E2
40. ICTRP 2013. The Effects of Immunostimulation With GM-CSF or IFN-γ on Immunoparalysis Following Human Endotoxemia. A Parallel Randomized Double-blind Placebo-controlled Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01374711 . NCT01374711	A1
41. ICTRP 2013. The Short-term Effect of Immunomodulatory Treatment With Interferon Beta-1b (Betaferon) on Fatigue and Depression in First-time Treated Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis.	A1

<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01354665. NCT01354665</p>	
<p>42. ICTRP 2013. A Dose-Frequency Blinded, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis - ATTAIN. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-024477-39-LV. EUCTR2010-024477-39-LV</p>	E3
<p>43. ICTRP 2013. A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/day in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis who are candidates for MS therapy change from Previous Disease Modifying Therapy - GOLDEN Duplikat? : http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-024017-31-IT. EUCTR2010-024017-31-IT</p>	E2 E6
<p>44. ICTRP 2013. An exploratory phase IIa study to evaluate the safety and immunological effects of intravenous interferon-1a (IFN-1a, Rebif®) therapy in the induction of tolerance to IFN-1a in MS patients with neutralising antibodies (NAbs) to subcutaneous IFN-1a (Rebif® or Avonex®) - Tolerance induction with intravenous IFN-1a. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-000256-26-GB. EUCTR2008-000256-26-GB</p>	E5
<p>45. ICTRP 2013. INFORM-SVR: A Randomized, Multi-Center Study of Interferon-Free Treatment with a Combination of a Polymerase Inhibitor (RO5024048) and a Ritonavir boosted HCV Protease Inhibitor (RO5190591/r, DNV/r) with or without Copegus® in Interferon Naïve HCV Genotype 1 Infected Patients. - INFORM-SVR. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022067-35-DE. INFORM-SVR: A Randomized, Multi-Center Study of Interferon-Free Treatment with a Combination of a Polymerase Inhibitor (RO5024048) and a Ritonavir boosted HCV Protease Inhibitor (RO5190591/r, DNV/r) with or without Copegus® in Interferon Naïve HCV Genotype 1 Infected Patients. - INFORM-SVR EUCTR2010-022067-35-DE</p>	E5 E2
<p>46. ICTRP 2013. Neoadjuvant treatment of locoregional metastases in malignant melanoma (AJCC stage IIIB/C) with Multiferon?: a phase IIa DeCOG trial - NAM-Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-</p>	

022103-21-DE. EUCTR2010-022103-21-DE	A1
47. ICTRP 2013. A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multi-center, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod (Gilenya) in comparison to interferon beta-1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy. - ND. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023023-19-IT . EUCTR2010-023023-19-IT	E2
48. ICTRP 2013. Portuguese BetaPlus Survey - Observational Study to Assess Drug Adherence in Patients With Multiple Sclerosis (MS) After Conversion to Betaferon by Using Elements of the BetaPlus Program. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01235455 . NCT01235455	E5
49. ICTRP 2013. BetaPlus Survey - Observational Study to Assess Drug Adherence in Patients With Multiple Sclerosis After Conversion to Betaferon© by Using Elements of the BetaPlus Program Duplikat? : http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01233245 . NCT01233245	E5
50. ICTRP 2013. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif©) In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis - OPERA I Duplikat? : http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020337-99-GB . EUCTR2010-020337-99-GB	E2
51. ICTRP 2013. Evaluation of Emotional Disorders During Treatment by Interferon Beta in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01201343 . NCT01201343	E5
52. ICTRP 2013. A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/Day in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis Who Are Candidates for MS Therapy Change From Previous Disease Modifying Therapy (EPOC) Duplikat? : http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01216072 . NCT01216072	E6
53. ICTRP 2013. A randomised, double-blind, placebo-controlled Phase II	

<p>study, comparing the efficacy and safety of inhaled SNG001 to placebo administered to COPD patients after the onset of a respiratory viral infection for the prevention or attenuation of COPD symptoms caused by respiratory viruses - Phase II: Inhaled SNG001 in COPD subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022110-29-GB. EUCTR2010-022110-29-GB</p>	A1
<p>54. ICTRP 2013. Evaluation of Risk Factors for Premature Discontinuation of Injection Treatment With Betaferon in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01184833. NCT01184833</p>	E3
<p>55. ICTRP 2013. An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability and to Explore the Efficacy of Avonex (Interferon Beta-1a) in Chinese Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01181115. NCT01181115</p>	E3
<p>56. ICTRP 2013. Real-World Betaseron® Outcomes Study (ROBUST): A Twelve-month, US Prospective, Observational, Open-label, Single-arm, Multi-center Outcomes Study of Interferon á-1b (Betaseron®) Given Every Other Day for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01158183. NCT01158183</p>	E5
<p>57. ICTRP 2013. De-escalation After Natalizumab Treatment With Interferon-beta-1b in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01144052. NCT01144052</p>	E2
<p>58. ICTRP 2013. Therapy Optimisation Using High-frequency and High-dosage Administration of Interferon-beta (Rebif®) in MS Patients. Case Series for Adjustment of Treatment Strategy and Its Monitoring. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01142453. NCT01142453</p>	E3
<p>59. ICTRP 2013. Phase IV, Multicenter, Open Label, Randomized Study of Rebif® 44mcg Administered Three Times Per Week by Subcutaneous Injection Compared With no Treatment in the Therapy of Relapsing Multiple Sclerosis After Mitoxantrone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01142466.</p>	E3

<p>NCT01142466</p> <p>60. ICTRP 2013. Postmarketing Surveillance Study on the Extent to Which Patient Compliance is Influenced by Use of a Variable Titration Regimen at the Start of Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis With Interferon Beta 1a (Rebif®). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01142492. NCT01142492</p> <p>61. ICTRP 2013. A Prospective Analysis of MS Patients After Starting or Restarting Baseline Treatment With Interferon Beta 1a After the Use of Escalation Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01142518. NCT01142518</p> <p>62. ICTRP 2013. Therapy of the Chronic Multiple Sclerosis With Interferon-beta 1a (Rebif®). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01142557. NCT01142557</p> <p>63. ICTRP 2013. Post Marketing Surveillance Study to Evaluate the Tolerability of Rebif® New Formulation in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in an Australian Clinical Setting. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01101776. NCT01101776</p> <p>64. ICTRP 2013. Relationship between IL-6 and TNF-a polymorphism and flu-like syndrome development in multiple sclerosis patients treated with Interferon-beta 1a i.m. Open label multicentre study - Flu-like Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017003-28-IT. EUCTR2009-017003-28-IT</p> <p>65. ICTRP 2013. A randomised, double-blind, placebo-controlled Phase II study, comparing the efficacy and safety of inhaled SNG001 to placebo administered to asthmatic subjects after the onset of a respiratory viral infection for the prevention or attenuation of asthma symptoms caused by respiratory viruses. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017480-42-GB. EUCTR2009-017480-42-GB</p> <p>66. ICTRP 2013. SWiss Atorvastatin and Interferon-Beta 1b Trial In Multiple Sclerosis - Follow up Study ("SWABIMS Follow Up-study"). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01111656.</p>	<p>E5</p> <p>E5</p> <p>E5</p> <p>E2</p> <p>E5</p> <p>A1</p>
--	---

NCT01111656	E2
67. ICTRP 2013. A Twenty-four Week, Two Arm, Pilot Trial to Evaluate Remyelination/ Demyelination, Gray Matter Volume and Iron Deposition in the Central Nervous System (CNS) and Immune Status of Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Treated With Rebif© 44 Mcg Subcutaneously (sc) Three Times a Week (Tiw) Compared to a Healthy Control Group. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01085318 . NCT01085318	E6
68. ICTRP 2013. An International, Multi Centre, Prospective, Observational Study of Safety, Tolerability and Adherence of Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Administered Interferon Beta-1a (Rebif© New Formulation) in Real Life Settings. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01080027 . NCT01080027	E5
69. ICTRP 2013. REsPons p† interferon-Alfa hos InterfeRon-á-neutraliserende antistof-positive patienter med multipel sklerose - REPAIR. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016824-29-DK . EUCR2009-016824-29-DK	E2
70. ICTRP 2013. Prospective Multicenter, Non Interventional Study to Evaluate the Patient's Characteristics Associated With Adherence to Treatment Regimen by Betaferon in the BetaPlus Program. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01076595 . NCT01076595	E3
71. ICTRP 2013. Post-Authorization Observational Study to Evaluate Cognition and Fatigue in RRMS Patients Treated With Rebif. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01075880 . NCT01075880	E3
72. ICTRP 2013. A Prospective, Multi-center, Observational Study to Assess the Tolerability of Interferon-beta 1-A (Rebif©) Therapy for Korean Patients With Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01074346 . NCT01074346	E5
73. ICTRP 2013. QOLBET Quality Of Life in Patients With Early Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated With BETAferon© in Korea. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01071694 .	E1

NCT01071694	
74. ICTRP 2013. Randomized Treatment Interruption of Natalizumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01071083 . NCT01071083	E2
75. ICTRP 2013. Randomized Treatment Interruption of Natalizumab - RESTORE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017490-38-DE . EUCTR2009-017490-38-DE	E2
76. ICTRP 2013. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Active-Controlled Study to Evaluate the Benefits of Switching Therapy (Glatiramer Acetate or Interferon Beta-1a) to Natalizumab in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01058005 . NCT01058005	E2
77. ICTRP 2013. Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Monotherapy, Active-control Study to Determine the Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process (DAC HYP) versus Avonex® (Interferon α 1a) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - DECIDE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-012500-11-IE . EUCTR2009-012500-11-IE	E2
78. ICTRP 2013. An Observational 20-year, Cross-sectional, Long-term Follow up of the Patient Cohort Enrolled in the Pivotal Study of Betaseron® (Interferon Beta-1b) in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01031459 . NCT01031459	E5
79. ICTRP 2013. Estudio farmacogenético exploratorio, multinacional, multicéntrico y con una sola toma de muestras de sangre del ensayo REGARD (REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease). A multinational, multicenter, single blood sampling exploratory pharmacogenetic study of the REGARD (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease) trial - REGARD-PGx. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016087-37-ES . EUCTR2009-016087-37-ES	E5
80. ICTRP 2013. Immune tolerance induction in MS patients with neutralizing antibodies against interferon-beta - HINABS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-	E2

013284-19-AT. EUCTR2009-013284-19-AT	
81. ICTRP 2013. Peginterferon Plus Ribavirin for Hepatitis C Patients Concomitant With Malignancy Other Than Hepatocellular Carcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01006512 . NCT01006512	E2
82. ICTRP 2013. Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) as measured by Optical Coherence Tomography (OCT) to Depict axonal loss in Early RRMS treated with diffEreNt dosage of subCutaneous IFN bEta 1a - DEFENCE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015007-97-IT . EUCTR2009-015007-97-IT	E1
83. ICTRP 2013. Study Evaluating Betaferons© Safety and Tolerability In Pediatric Patients With Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00963833 . NCT00963833	E1
84. ICTRP 2013. Comparative study of the effect of Cinnagen's interferon beta and Avonex on relapsing-remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT138711281696N1 . IRCT138711281696N1	A2
85. ICTRP 2013. Multicenter, open-label, 12 weeks Phase IV study to assess adherence to treatment in relapsing multiple sclerosis (RMS) subjects switching from other injectable DMDs using ReBiSmart to self-inject Rebif New Formulation (RNF) In a multi-dose cartriDGE (BRIDGE) - BRIDGE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-013333-24-IT . EUCTR2009-013333-24-IT	E2
86. ICTRP 2013. IMMUNOTHERAPY OF MAINTENANCE IN THE PATIENTS WITH METASTATIC MELANOMA, CLINICAL BENEFIT AFTER CHEMOTHERAPY - ND. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-006366-29-IT . EUCTR2008-006366-29-IT	A1
87. ICTRP 2013. Efficacy, Safety and Tolerability of Atorvastatin 40 mg in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated With Interferon-beta-1b.SWiss Atorvastatin and Interferon-Beta 1b Trial In Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00942591 . NCT00942591	E2

<p>88. ICTRP 2013. Neutralizing Antibodies to Interferon beta in patients treated with Rebif New Formulation - NAb development with RNF. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-008554-23-SE. EUCTR2008-008554-23-SE</p>	E2
<p>89. ICTRP 2013. Prospective Multicenter, Non-interventional Study to Evaluate the Impact of the Introduction of Interferon Beta-1 b Treatment on Daily Life Activities in Patients at High Risk of Developing Multiple Sclerosis After a First Clinical Demyelinating Event or Having Received a Confirmed Diagnosis of RRMS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00928967. NCT00928967</p>	E3
<p>90. ICTRP 2013. An Open-Label Safety Extension Study of AVONEX® (Interferon Beta-1a) Treatment in Subjects Who Completed Biogen Studies C95-812, C96-823, or C97-830. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00915460. NCT00915460</p>	E5
<p>91. ICTRP 2013. An Open-Label, Multicenter Study to Determine Subject Satisfaction in Using the Single-Use Autoinjector With a Pre-Filled Liquid AVONEX® Syringe in Multiple Sclerosis Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00915577. NCT00915577</p>	E5
<p>92. ICTRP 2013. A Multicenter, Open-Label Immunogenicity and Safety Study of a Serum-Free Pre-Formulated Solution of AVONEX (Interferon Beta-1a) Administered Intramuscularly to Patients With Relapsing/Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00912860. NCT00912860</p>	E3
<p>93. ICTRP 2013. A Randomized, Single-Blind, Crossover Study in Healthy Volunteers to Demonstrate the Bioequivalence of AVONEX® (Interferon Beta-1a) Solutions for Injection Produced by a Serum-Containing Manufacturing Process and by a Serum-Free Manufacturing Process. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00913250. NCT00913250</p>	E3
<p>94. ICTRP 2013. A Pilot Multi-Center, Open-Label, Assessor Blinded, Prospective Profiling Study in MS Subjects Treated With AVONEX®, MS Subjects Naïve to Treatment, and Healthy Control Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00913666.</p>	E1

<p>NCT00913666</p> <p>95. ICTRP 2013. Betaferon© Injection Management: Non-interventional Study on Personal Digital Assistant (PDA)Supported Effects on Adherence to a Long-term Injection Therapy (BETAPATH). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00902135. NCT00902135</p> <p>96. ICTRP 2013. Double-blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Study of the Safety and Tolerability of Betaseron 500 Mcg Subcutaneously Every Other Day and Betaseron 250 Mcg Subcutaneously Every Other Day for at Least 12 Weeks in Patients With RRMS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00893217. NCT00893217</p> <p>97. ICTRP 2013. Betaferon Treatment and Exercise Data Gathering IN Early MS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00882453. NCT00882453</p> <p>98. ICTRP 2013. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis - ADVANCE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-006333-27-LV. EUCTR2008-006333-27-LV</p> <p>99. ICTRP 2013. Physical Disability Observational Study in Patients Treated With Betaferon in Daily Practice. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00873340. NCT00873340</p> <p>100. ICTRP 2013. Administration of human recombinant interferon alpha-2b in paranoid schizophrenia as adjuvant to neuroleptic therapy. Multi-center, randomized, double-blind controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=RPCEC00000067. RPCEC00000067</p> <p>101. ICTRP 2013. Recombinant IFN alpha-2b for relapsing -remitting multiple sclerosis. Phase III, randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=RPCEC00000073. RPCEC00000073</p> <p>102. ICTRP 2013. Estudio multic, ntrico, aleatorizado, de grupos paralelos,</p>	<p>E2</p> <p>E3</p> <p>E1</p> <p>E2</p> <p>E5</p> <p>A1</p> <p>E2</p>
--	---

<p>ciego para el evaluador, que compara la efectividad y seguridad de teriflunomida e interferon beta-1a en pacientes con esclerosis múltiple recidivante --ICTRP A multi-center, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis. - TENERE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-006226-34-ES. EUCTR2008-006226-34-ES</p>	E2
<p>103. ICTRP 2013. An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safe and Effective Use of the Single-Use Autoinjector With an Avonex® Prefilled Syringe in Multiple Sclerosis Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00828204. NCT00828204</p>	E3
<p>104. ICTRP 2013. TOP MS is a Study of Multiple Sclerosis Disease Management in Collaboration With Specialty Pharmacies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00819000. NCT00819000</p>	E2
<p>105. ICTRP 2013. Characteristic Study on Chinese Patients With Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00818103. NCT00818103</p>	E2
<p>106. ICTRP 2013. Double-blind extension of the study 27025 (REFLEX) to obtain long-term follow-up data in patients with clinically definite MS and patients with a first demyelinating event at high risk of converting to MS, treated with Rebif® New Formulation (REFLEXION) - REFLEXION. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-004954-34-CZ. EUCTR2008-004954-34-CZ</p>	E1
<p>107. ICTRP 2013. Betaferon Prospective Study on Adherence, Coping and Nursing Support. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00787657. NCT00787657</p>	E3
<p>108. ICTRP 2013. ADVANCED MRI STUDY ON INFLAMMATORY AND DEGENERATIVE DAMAGE IN MULTIPLE SCLEROSIS - RMaIDSM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-</p>	E2

007162-32-IT. EUCTR2008-007162-32-IT	
109. ICTRP 2013. A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Immunogenicity and Safety Study of Avonex (Interferon Beta-1a) 30 Mcg Administered Subcutaneously to Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00784836 . NCT00784836	E3
110. ICTRP 2013. A Multicenter, Open-Label, Immunogenicity and Safety Study of Avonex© (Interferon Beta-1a) 30 mcg Administered Subcutaneously to Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis : http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-003098-42-CZ . EUCTR2008-003098-42-CZ	E3
111. ICTRP 2013. Optical Coherence Tomography as a Measure of Neuroprotection in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Receiving Natalizumab or Interferon Beta-1a. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00771043 . NCT00771043	E2
112. ICTRP 2013. International, Multicenter, Single-arm, Open-label, 12-week Phase IIIb Study to Evaluate RebiSmartT Suitability for Self Injection of Rebif© New Formulation (RNF) in Multidose Cartridges in Patients With Relapsing Form of Multiple Sclerosis (RMS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00735007 . NCT00735007	E2
113. ICTRP 2013. Phase III Randomized, Prospective Multi-center Trial of PEG-Interferon a-2b as a Maintenance Therapy, Compared to Observation, in Patients With Multiple Myeloma Who Responded to Induction Therapy (Protocol No P01972). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00732641 . NCT00732641	E2
114. ICTRP 2013. A randomized, open label, multi-center phase II study to compare bevacizumab plus RAD001 versus interferon alfa-2a and bevacizumab for the first-line treatment of patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-000077-38-BE . EUCTR2008-000077-38-BE	E2
115. ICTRP 2013. International, multicenter, single-arm, open-label, 12-week phase IIIb study to evaluate RebiSmart™ suitability for self-injection of Rebif New Formulation (RNF) in multidose cartridges in patients with relapsing form of multiple sclerosis (RMS) - RebiSmart™ in RMS Duplikat? :	E2

<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-000499-25-DE. EUCTR2008-000499-25-DE</p>	
<p>116. ICTRP 2013. Characterization of Interferon Beta -1b-Induced Tolerizing Effect in Dendritic Cells. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00630721. NCT00630721</p>	E3
<p>117. ICTRP 2013. The Response and Outcomes of Pegylated Interferon Plus Ribavirin Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Patients Concomitant With Malignancy Other Than Hepatocellular Carcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00630084. NCT00630084</p>	E2
<p>118. ICTRP 2013. Phase II, multicenter, randomized, parallel-group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy, as measured by brain MRI lesions, and safety of 2 dose regimens of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-006338-32-FR. EUCTR2007-006338-32-FR</p>	E2
<p>119. ICTRP 2013. Randomized Phase II Trial of Dendritic Cell-Based Idiotypic Vaccination With Adjuvant Cytokines for Plateau Phase and Post-Transplant Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00616720. NCT00616720</p>	A1
<p>120. ICTRP 2013. A Randomized, Multicenter, Two-arm, Open-label, Phase IIIb Study to Evaluate the Satisfaction in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects Transitioning to Rebif© New Formulation From Rebif© (Interferon Beta-1a) With Ibuprofen When Necessary (PRN) or as Prophylaxis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00619307. NCT00619307</p>	E3
<p>121. ICTRP 2013. Combination Therapy Using Mycophenolate Mofetil (CellCept) and Human Interferon beta1a (Rebif) in Early Treatment of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00618527. NCT00618527</p>	E2
<p>122. ICTRP 2013. Oral High-Dose Atorvastatin Treatment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00616187.</p>	E2

<p>NCT00616187</p> <p>123. ICTRP 2013. A Multicenter, Prospective and Retrospective, Long-Term Observational Study of AVONEX® and Rebif® to Determine the Efficacy, Tolerability, and Safety in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00599274. NCT00599274</p> <p>124. ICTRP 2013. A Multinational, Multicenter, Randomized, Parallel-group Study Performed in Subjects With RRMS to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Laquinimod Over Placebo in a Double-blind Design and a Reference Arm of Interferon α-1a (Avonex®) in a Rater-blinded Design. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00605215. NCT00605215</p> <p>125. ICTRP 2013. Thalidomide-Dexamethasone vs Alpha-Interferon-Dexamethasone as Maintenance Therapy After Thalidomide, Dexamethasone and Pegylated Liposomal Doxorubicin Combination for. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00633542. NCT00633542</p> <p>126. ICTRP 2013. An Open-Label Study to Examine the Difference in Tolerability Associated With Titration Of Dose on Initiation of Avonex therapy (TODAY). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00574041. NCT00574041</p> <p>127. ICTRP 2013. Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing 2 Annual Cycles of IV [Low]- and High-Dose Alemtuzumab to 3x Weekly SC Interferon Beta-1a (Rebif®) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients Who Have Relapsed on Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00548405. NCT00548405</p> <p>128. ICTRP 2013. Extension Study of the BENEFIT (304747) and BENEFIT Follow-up (305207) Studies to Further Evaluate the Progress of Patients With First Demyelinating Event Suggestive of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00544037. NCT00544037</p> <p>129. ICTRP 2013. A Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study</p>	<p>E5</p> <p>E2</p> <p>E2</p> <p>E3</p> <p>E2</p> <p>E5</p>
--	---

<p>Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Relapsed On Therapy - CARE MS-II. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-001162-32-GB. EUCTR2007-001162-32-GB</p>	E2
<p>130. ICTRP 2013. Evaluation of the Correlation Between the MS Functional Composite Index and Two Quality of Life Scales (MS54 and AMS Quality of Life) in Relapsing MS Patients Treated With Interferon Beta-1a (AVONEX®). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00534261. NCT00534261</p>	E3
<p>131. ICTRP 2013. A Phase 3 Randomized, Rater-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Treatment-Naïve Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00530348. NCT00530348</p>	E2
<p>132. ICTRP 2013. A Phase 3 Randomized, Rater-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in treatment Naïve Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. - CARE MS-I http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-001161-14-GB. EUCTR2007-001161-14-GB</p>	E2
<p>133. ICTRP 2013. Neuroprotection With Riluzole in Patients With Early Multiple Sclerosis http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00501943. NCT00501943</p>	E2
<p>134. ICTRP 2013. multicentree randomized controlled study of azathioprine versus iterferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis - M.A.I.N. trial http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-004937-13-IT. EUCTR2006-004937-13-IT</p>	E2
<p>135. ICTRP 2013. A Multicentre, Open Label, Non-Comparative Trial Investigating the Recovering of INF-Beta Efficacy in Breakthrough Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients With Neutralizing Interferon-Beta Antibodies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00492466.</p>	E3

NCT00492466	
136. ICTRP 2013. A Multi-centre, Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study Investigating Simvastatin as an Add-on Treatment IM Administered Interferon-beta-1a for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00492765 . NCT00492765	E2
137. ICTRP 2013. A Swedish Multi-Centre, Prospective, Open Label Study: Safety of Avonex Treatment in Multiple Sclerosis Patients Who Are NAB Positive on Previous s.c Interferon Beta Therapy http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00493077 . NCT00493077	E3
138. ICTRP 2013. A Multi-Centre, Open Label Study to Investigate the Recovery of IFN-beta Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients With Neutralising IFN-beta Antibodies and Reduced Bioavailability. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00493116 . NCT00493116	E3
139. ICTRP 2013. Comparison of Bone Effects With Copaxone and Interferon in Multiple Sclerosis: A Pilot Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00490906 . NCT00490906	E5
140. ICTRP 2013. Optimizing IFN Beta - 1B Dose. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00473213 . NCT00473213	E3
141. ICTRP 2013. A Randomized, Multicenter, Two-arm, 12 Week Phase IIIb Study to Evaluate Quality of Life (QOL) Measures in Subjects With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (MS) Who Are Transitioning From Rebif® (Interferon Beta-1a) to Rebif New Formulation (RNF). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00472797 . NCT00472797	E6
142. ICTRP 2013. A Pilot Study of Differentiation Therapy in Multiple Myeloma Using Interleukin-6 and Interferon-a. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00470093 . NCT00470093	A1
143. ICTRP 2013. Modulation of Plasmacytoid Dendritic Cell Function in Multiple Sclerosis.	E2

<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00468182. NCT00468182</p>	
<p>144. ICTRP 2013. Effect of Interferon Beta-1a (Avonex®) on Changes of Non-Conventional MRI Measures in Patients With Relapsing-Remitting and Secondary-Progressive Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00463710. NCT00463710</p>	E1
<p>145. ICTRP 2013. Open-Label, Multicenter, Observational, Phase IV Study to Evaluate the Adherence to Treatment With 250mcg (8MIU) IFNB-1b (Betaseron®) Given Subcutaneous Every Other Day Over a Period of up to 12 Months in Patients With a First Clinical Demyelinating Event Suggestive of Multiple Sclerosis and Patients With Onset of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Within the Past 12 Months. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00461396. NCT00461396</p>	E5
<p>146. ICTRP 2013. A randomized, multicenter, two-arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the satisfaction in relapsing Multiple Sclerosis subjects transitioning to Rebif® New Formulation (RNF) from Rebif® (Interferon beta-1a) with ibuprofen pro re nata (PRN) or as prophylaxis. - Transition to RNF http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-005972-42-FR. EUCTR2006-005972-42-FR</p>	E2
<p>147. ICTRP 2013. An open-label study to assess the severity of episodes of flu-like symptoms associated with Avonex therapy in patients with Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12607000184471. ACTRN12607000184471</p>	E3
<p>148. ICTRP 2013. MULTICENTRIC, NATIONAL, SINGLE BLIND, CONTROLLED IN PARALLEL GROUP TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF THE SEQUENTIAL COMBINATION OF MITOXANTRONE AND BETA INTERFERON REBIF 44 mcg X 3 TIMES WEEKLY IN PATIENTS AFFECTED BY MULTIPLE SCLEROSIS, IN THE FIRST STEP OF THE DISEASE http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-001601-10-IT. EUCTR2004-001601-10-IT</p>	E2
<p>149. ICTRP 2013. A Phase II, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Safety, Tolerability and Efficacy Study of Add-on Cladribine Tablet Therapy With Interferon-beta (IFN-β)</p>	E2

<p>Treatment in Multiple Sclerosis Subjects With Active Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00436826. NCT00436826</p>	
<p>150. ICTRP 2013. A Randomized, Multicenter, Two Arm, Open Label, Twelve Week Phase IIIb Study to Evaluate the Tolerability of Rebif (New Formulation) (IFN Beta-1a) and Betaseron (IFN Beta-1b) in IFN-naive Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Followed by a Single Arm, Eighty-two Week Minimum, Rebif (New Formulation) Only Safety Extension http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00428584. NCT00428584</p>	E4
<p>151. ICTRP 2013. International, multicenter, Phase IIIb study of subcutaneous every-other-day treatment of patients with relapsing multiple sclerosis with (Phase A) double-blind Betaseron/Betaferon 250 µg or 500 µg or open-label Betaseron/Betaferon 250 µg and (Phase B) open-label Betaseron/Betaferon 500 µg version: final internal approved - Beyond Follow-up http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-005270-47-FI. EUCTR2006-005270-47-FI</p>	E6
<p>152. ICTRP 2013. A two-arm, randomized, double-blind, control group-compared, multicenter, phase IIIb study with monthly MRI and biomarker assessments to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of Rebif® New Formulation (IFN-beta-1a) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis. - IMPROVE (Investigating MRI Parameters with Rebif® imprOVEd formulation) http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-003037-32-LT. EUCTR2006-003037-32-LT</p>	E6
<p>153. ICTRP 2013. An fMRI Study of Treatment Optimization Recommendations Comparing Patients Changing Treatment From Glatiramer Acetate 20 mg qd SC (Copaxone®) to IFN-β-1a 30 Mcg qw IM (Avonex®) to Those Changing From to IFN-β-1a 30 Mcg qw IM (Avonex®) to Glatiramer Acetate 20 mg qd SC (Copaxone®) in a Multicenter Study of Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Currently on Disease-Modifying Therapy.: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00398528. NCT00398528</p>	E5
<p>154. ICTRP 2013. A Phase 4, fMRI Study of Treatment Recommendations Comparing Patients Taking IFN-β-1a 44 Mcg Tiw SC (Rebif®) to Controls of Patients Recently Diagnosed With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Currently Naive to Disease-Modifying Therapy.: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00391352.</p>	E5

NCT00391352	
<p>155. ICTRP 2013. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of Rebif New Formulation (44 mcg tiw and 44 mcg ow) in subjects at high risk of converting to Multiple Sclerosis - Rebif FLEXible dosing in early Multiple Sclerosis (REFLEX) http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-002982-38-BE. EUCTR2006-002982-38-BE</p>	E1
<p>156. ICTRP 2013. Open Label Study to Evaluate the Effect, Safety and Tolerability of 250µg (8 MIU) Interferon Beta 1b (Betaferon) Given Subcutaneously Every Other Day (for 24 Weeks) in Patients of Chinese Origin With Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00370071. NCT00370071</p>	E5
<p>157. ICTRP 2013. Multicentre, Single Arm, Open, Phase IV Study To Evaluate Immunogenicity And Safety Of Subcutaneous r-hIFN Beta-1a (Rebif®) Using Clone 484-39 In The Treatment Of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00367484. NCT00367484</p>	E5
<p>158. ICTRP 2013. A 12-month Double-blind, Randomized, Multicenter, Active-controlled, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of 0.5 mg and 1.25 mg Fingolimod (FTY720) Administered Orally Once Daily Versus Interferon β-1a (Avonex) Administered im Once Weekly in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00340834. NCT00340834</p>	E2
<p>159. ICTRP 2013. Phase II Multi-centre, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Safety and Efficacy Study of Oral Recombinant Ovine Interferon-Tau (IFN-tau) Administered Daily in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12606000241538. ACTRN12606000241538</p>	E2
<p>160. ICTRP 2013. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β-1a (Avonex®) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase - D2302 & E1</p>	E2

<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-000704-17-GB. EUCTR2006-000704-17-GB</p>	
<p>161. ICTRP 2013. A Phase II Trial Comparing the Quality of Life, Tolerability and Toxicity of PEG Intron With INTRON® A in Patients With Multiple Myeloma http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00323505. NCT00323505</p>	E2
<p>162. ICTRP 2013. Administration Sous-cutanée d'interféron bêta-1b (Betaferon) ou interféron bêta-1a (Rebif) Pendant la période de Trois Mois d'Initiation de la thérapie Chez Des Patients à Haut Risque de développer Une sclérose en Plaques ou Atteints d'Une Forme récurrente/rémittente de sclérose en Plaques AVANTAGE: Analyse Comparative Des réactions Aux Sites d'Injection survenues après Administration de BeTAferon250 µG ou REbif 44 µg.: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00317941. NCT00317941</p>	E1
<p>163. ICTRP 2013. A Pilot Safety and Tolerability Open-Label Study of Interferon Beta-1b in Combination With Tacrolimus in Patients Suffering From Multiple Sclerosis Who Have Failed Treatment With Approved Disease Modifying Agents. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00298662. NCT00298662</p>	E2
<p>164. ICTRP 2013. A multi-centre randomised study to evaluate the efficacy of Betaferon-interferon-beta-1b (IFNB-1B) 500 mcg therapy in the induction of tolerance to IFNB in MS patients with neutralising antibodies (NAbs) to IFNB-1a (Rebif) - Betaferon NaB Anergy Study http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-005751-18-GB. EUCTR2005-005751-18-GB</p>	E2
<p>165. ICTRP 2013. A Randomized, Multicenter, Parallel Group, Open-label Study Comparing the Tolerability of Rebif® Injection With and Without the Use of Rebiject™Mini in Relapsing Remitting MS Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00292253. NCT00292253</p>	E2
<p>166. ICTRP 2013. An Open Label, Randomized, Multicenter, Comparative, Parallel Group Study of Rebif® 44 Mcg Administered Three Times Per Week by Subcutaneous Injection, Compared With Avonex® 30 Mcg Administered Once Per Week by Intramuscular Injection in the Treatment of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis.</p>	Eingeschlossen

<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00292266. NCT00292266</p>	A1
<p>167. ICTRP 2013. Phase I Evaluation of Interferon-alpha-1b in Solid Tumors, Lymphoma or Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00276536. NCT00276536</p>	A2
<p>168. ICTRP 2013. Effect of Cyclical Administration of Interferon β-1b in Multiple Sclerosis - Comparison With Normal Dose.: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00270816. NCT00270816</p>	E5
<p>169. ICTRP 2013. A long term follow up of relapsing remitting multiple sclerosis patients who have been treated with intereron beta -1b (Betaferon) at least 5 years http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-005211-21-FI. EUCTR2005-005211-21-FI</p>	E1
<p>170. ICTRP 2013. Eine monozentrische, randomisierte, kontrollierte Studie zur Untersuchung von Interferon-beta zur Behandlung der Multiphen-Sklerose (MS)-assoziierten und primären Uveitis intermedia im Vergleich zur Standardtherapie A monocentric, randomised, controlled trial for the investigation of Interferon-beta in the treatment of multiple-sclerosis (MS)-associated and primary uveitis intermedia compared to the standardized treatment - TEAM-Studie http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-004403-37-DE. EUCTR2004-004403-37-DE</p>	E2
<p>171. ICTRP 2013. An Open Label Trial of Safety and Efficacy of Combination Therapy With Interferon-B-1a and Oral Doxycycline in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00246324. NCT00246324</p>	E2
<p>172. ICTRP 2013. A Multi-Centre, Open label Study to Investigate the Recovery of Interferon-b Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients with Neutralising IFN-b Antibodies and Reduced Bioavailability.: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12605000657628. ACTRN12605000657628</p>	E3
<p>173. ICTRP 2013. An Open-label Extension Study of the Double-blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Phase 2 Study 307000A to Further Evaluate the Safety and Tolerability of Betaseron® 500 Mcg Subcutaneously Every Other Day and Betaseron® 250 Mcg</p>	E3

<p>Subcutaneously Every Other Day in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00235989. NCT00235989</p>	
<p>174. ICTRP 2013. A pilot multi-centre randomised controlled trial of sequential treatment with Mitoxantrone and Glatiramer Acetate vs Interferon Beta-1a in early active relapsing remitting Multiple Sclerosis N/A. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN31557558 . ISRCTN31557558</p>	E2
<p>175. ICTRP 2013. A Safety Study of Combination Treatment With Avonex and Placebo-Controlled Dosing of Topamax in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00217295. NCT00217295</p>	E2
<p>176. ICTRP 2013. A Multi-Center, Randomized, Single-Blind, Parallel Group Study to Compare the Efficacy, Tolerability and Safety, of Copaxone® to That of High Dose Interferon (Betaseron® or Rebif®) in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00202995. NCT00202995</p>	A4
<p>177. ICTRP 2013. A Randomized, Rater-Blinded, Multicenter, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Betaseron 250 µg Subcutaneously Every Other Day With Avonex 30 µg Intramuscularly Once Per Week in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients Previously Treated With Avonex. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00206648. NCT00206648</p>	A4
<p>178. ICTRP 2013. A Multi-Center, Double-Blind, Randomized Study Comparing the Combined Use of Interferon Beta-1a and Glatiramer Acetate to Either Agent Alone in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (CombiRx). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00211887. NCT00211887</p>	A2
<p>179. ICTRP 2013. Phase II Clinical Trial of Cisplatin + Gemcitabine in Combination With Mild, Fever-Range Whole-Body Hyperthermia to Treat Patients With Advanced, Inoperable Pancreatic Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00178763. NCT00178763</p>	A1

<p>180. ICTRP 2013. Phase II Study of Mild Whole Body Hyperthermia Combined With 5-Fluorouracil/Interferon-a/Liposomal Doxorubicin in Patients With Advanced Malignancy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00178802. NCT00178802</p>	A1
<p>181. ICTRP 2013. Phase IV, Rater-blinded, Randomized Study, Comparing 250 mg of Betaseron With 20 mg of Copaxone in Patients With the Relapsing-remitting(RR) or CIS Forms of ms Using 3 Tesla(3T) Magnetic Resonance Imaging (MRI) With Triple-dose Gadolinium. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00176592. NCT00176592</p>	Einge- schlossen
<p>182. ICTRP 2013. A Scandinavian, randomized, rater-blinded study of single and double-dose (2x250 mcg e.o.d.) Betaferon in patients with early secondary progressive multiple sclerosis. - BECAUSE - Betaferon in Early SPMS - SCandinavian study on USE of double dose http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-001540-23-SE. EUCTR2005-001540-23-SE</p>	E1
<p>183. ICTRP 2013. Controlled High-risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurologic Surveillance (CHAMPIONS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00179478. NCT00179478</p>	E3
<p>184. ICTRP 2013. Open-label, Multi-center Phase III Extension of the Double-blind, Placebo-controlled BENEFIT Study (no. 92012/304747) to Obtain Long-term Follow-up Data of Patients With Clinically Definite Multiple Sclerosis (MS) and Patients With a First Demyelinating Event Suggestive of MS Treated With 8 MIU (250 µg) Interferon Beta-1b (Betaferon® / Betaseron®) Given Subcutaneously Every Other Day for at Least 36 Months.: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00185211. NCT00185211</p>	E5
<p>185. ICTRP 2013. A Long-term Follow up of Patients Enrolled in the Pivotal Study of Betaseron® (Interferon Beta 1b) in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00206635. NCT00206635</p>	E5
<p>186. ICTRP 2013. Myelo-ablative chemo/radiotherapy and autologous stem cell transplantation as compared to only chemotherapy in patients with multiple myeloma. - HOVON 24 MM</p>	E2

<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR321. NTR321</p>	
<p>187. ICTRP 2013. Safety and Tolerability of Oral Two-Doses Estroprogestins Associated With Interferon-Beta 1a in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00151801. NCT00151801</p>	E2
<p>188. ICTRP 2013. Phase IV Double-Blind Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of Interferon Beta-1a (Avonex) Plus Simvastatin (Zocor) Combination Therapy in Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis Over a One Year Period. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00146068. NCT00146068</p>	E2
<p>189. ICTRP 2013. EARLY IFNβ-1a (Rebif) and Atorvastatin (Lipitor) Combination Therapy of Isolated Clinical Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00137176. NCT00137176</p>	E2
<p>190. ICTRP 2013. Observational Study of Early Interferon beta 1-a Treatment in High Risk Subjects after CIS (SET Study) - SET Study http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-001281-13-CZ. EUCTR2005-001281-13-CZ</p>	E1
<p>191. ICTRP 2013. A pilot multi-centre randomised controlled trial of sequential treatment with Mitoxantrone and Glatiramer Acetate vs. Interferon Beta-1a in early active relapsing remitting Multiple Sclerosis. - UNKEMPT http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-004903-39-GB. EUCTR2004-004903-39-GB</p>	E1
<p>192. ICTRP 2013. Phase IV, multicenter, open label, randomized study of Rebif® 44 mcg administered three times per week by subcutaneous injection compared with no treatment in the therapy of relapsing multiple sclerosis after mitoxantrone - Deescalation to Rebif® after Mitoxantrone therapy (REMAIN study) http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-001026-89-DE. EUCTR2005-001026-89-DE</p>	E3
<p>193. ICTRP 2013. A Multicentre, Single Arm, Open-Label, Phase IIIB Study to Evaluate the Safety and Antigenicity of Rebif® (Interferon-beta-1a) in Subjects With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00110396.</p>	E3

NCT00110396	
<p>194. ICTRP 2013. Analysis of the antibody level against interferon beta before and after increase of dose in MS therapy - Interferon beta dose and antibody http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-001008-37-SE. EUCR2005-001008-37-SE</p>	E5
<p>195. ICTRP 2013. An Implementation Study of Treatment Optimization Recommendations Comparing Subjects Continuing Treatment With IFN-β-1a 30 Mcg qw IM (Avonex®) or Glatiramer Acetate 20 mg qd SC (Copaxone®) to Those Randomized to IFN-β-1a 44 Mcg Tiw SC (Rebif®), in a Multicenter Study of Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Currently on Disease-Modifying Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00101959. NCT00101959</p>	E3
<p>196. ICTRP 2013. A multicenter, randomized, rater-blind study to compare the efficacy and safety of natalizumab (300 mg IV every four weeks) with Interferon beta-1a (44 mcg SC three times a week) in subjects with relapsing multiple sclerosis previously treated with Interferon beta-1a (22 or 44 mcg SC three times a week). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-004130-14-AT. EUCR2004-004130-14-AT</p>	E2
<p>197. ICTRP 2013. A multicentre, single arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the safety and antigenicity of Rebif® (IFN-beta-1a) in subjects with relapsing forms of multiple sclerosis. - Rebif® New Formulation in RMS http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-003799-13-SE. EUCR2004-003799-13-SE</p>	E3
<p>198. ICTRP 2013. Over a Treatment Period of at Least 104 Weeks: 1. Double-Blinded Safety, Tolerability, and Efficacy of Betaseron/Betaferon 250 µg (8 MIU) and Betaseron/-Betaferon 500 µg (16 MIU), Both Given Subcutaneously Every Other Day, and 2. Rater-Blinded Safety, Tolerability, and Efficacy of Betaseron/-Betaferon s.c. Every Other Day With Copaxone 20 mg s.c. Once Daily.: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00099502. NCT00099502</p>	Einge- schlossen
<p>199. ICTRP 2013. A multicentre, single arm, open-label, phase IV study to evaluate the immunogenicity and safety of subcutaneously administered r-hIFN beta-1a (Rebif) using clone 484-39 in the treatment of subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis -</p>	E3

<p>EMEA Post Approval Commitment New Clone Study http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-000337-12-HU. EUCTR2004-000337-12-HU</p>	A1
<p>200. ICTRP 2013. UARK 98-026, Total Therapy II - A Phase III Study for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Evaluating Anti-Angiogenesis With Thalidomide and Post-Transplant Consolidation Chemotherapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00083551. NCT00083551</p>	E2
<p>201. ICTRP 2013. A Multi-center, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Trial Investigating Methylprednisolone in Combination with Interferon-beta-1a for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis MECOMBIN. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN68218781. ISRCTN68218781</p>	Eingeschlossen
<p>202. ICTRP 2013. Phase IV, Multicenter, Open Label, Randomized Study of Rebif® 44 Mcg Administered Three Times Per Week by Subcutaneous Injection Compared With Copaxone® 20 mg Administered Daily by Subcutaneous Injection in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00078338. NCT00078338</p>	A1
<p>203. ICTRP 2013. A Phase 3, Three-Arm, Randomized, Open-Label Study Of Interferon Alfa Alone, CCI-779 Alone, And The Combination Of Interferon Alfa And CCI-779 In First-Line Poor-Prognosis Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00065468. NCT00065468</p>	E2
<p>204. ICTRP 2013. A Phase II, Randomized, Open-Label, Three-Arm Study Comparing Low- and High Dose Alemtuzumab and High-Dose Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patients With Early, Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00050778. NCT00050778</p>	A1
<p>205. ICTRP 2013. Medical Research Council sixth myelomatosis trial for previously untreated patients: ABCM with or without clodronate http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN47723344. ISRCTN47723344</p>	A1
<p>206. ICTRP 2013. Phase II Study of Interferon Alpha and Isotretinoin in Patients With T-Cell Malignancies.</p>	

<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00038376. NCT00038376</p>	E2
<p>207. ICTRP 2013. An Open Label Study of the Safety and Efficacy of Combination Therapy With AVONEX and Bi-Monthly High Dose Intravenous Methotrexate With Leucovorin Rescue in the Treatment of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00037102. NCT00037102</p>	E2
<p>208. ICTRP 2013. An Open Label Pilot Study of Induction Therapy With a Single High Dose Bolus of Intravenous Methotrexate With Leucovorin Rescue, Prior to Initiation of AVONEX® Treatment, in Patients Presenting With a First Acute Demyelinating Event: Comparison With CHAMPS Results.: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00037115. NCT00037115</p>	A1
<p>209. ICTRP 2013. A Multi-center, Open Label, Two Part, Dose Escalation Study to Determine the Tolerability of Interferon-Beta Gene Transfer (BG00001) in the Treatment of Recurrent or Progressive Grade III and Grade IV Gliomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00031083. NCT00031083</p>	A1
<p>210. ICTRP 2013. A Randomized Phase III Study On The Effect Of Thalidomide Combined With Adriamycin, Dexamethasone (AD) And High Dose Melphalan In Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00028886. NCT00028886</p>	A1
<p>211. ICTRP 2013. Phase 2 Study Of High Dose Chemotherapy Followed By Autologous Hematopoietic Stem Cell Support In Patients With Multiple Myeloma And Primary Light Chain Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00007995. NCT00007995</p>	A1
<p>212. ICTRP 2013. Immunotherapy for Autologous/Syngeneic Peripheral Blood Stem Cell (PBSC) Transplant Patients as Treatment for Advanced Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00006244. NCT00006244</p>	A1
<p>213. ICTRP 2013. Autologous Transplantation for Multiple Myeloma: A Research Study of Multiple Myeloma Using Chemotherapy Plus Growth Factor Primed Peripheral Blood Stem Cells Followed by</p>	

Autologous Transplantation and Post-Transplant Immunotherapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00005987 . NCT00005987	A1
214. ICTRP 2013. A Phase II Study of High Dose Late Intensification Therapy in Patients With Chemotherapy Sensitive Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00004903 . NCT00004903	A1
215. ICTRP 2013. Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Multiple Myeloma Whose Disease Has Been Controlled With Chemotherapy: Rituximab Anti-CD20 Monoclonal Antibody or Interferon Alpha 2-b as Maintenance Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00004040 . NCT00004040	A1
216. ICTRP 2013. Sequential High-Dose Melphalan and Busulfan/Cyclophosphamide Followed by Peripheral Blood Progenitor Cell Rescue, Interferon/Thalidomide and Pamidronate for Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00004088 . NCT00004088	A1
217. ICTRP 2013. Chemoprevention of Anal Neoplasia Arising Secondary to Anogenital Human Papillomavirus Infection in Persons With HIV Infection.: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00000764 . NCT00000764	A1
218. ICTRP 2013. A Pilot Study of the Efficacy of Recombinant Alpha Interferon (IFN-A2b) and Zidovudine (AZT) in the Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Complicating HIV-1 Infection http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00002270 . NCT00002270	A1
219. ICTRP 2013. OUTPATIENT SUBCUTANEOUS IL-2 AND ALPHA INTERFERON IN THE MANAGEMENT OF METASTATIC CANCER. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00002504 . NCT00002504	A1
220. ICTRP 2013. MYELOMA VII MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY ON LEUKEMIA IN ADULTS: MYELOMATOSIS THERAPY TRIAL.	

<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00002599 NCT00002599</p>	A1
<p>221. ICTRP 2013. Phase II Study of Dexamethasone/Alpha-Interferon in AL Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00002849 NCT00002849</p>	A1
<p>222. ICTRP 2013. A Phase II Study of Total Marrow Irradiation, Busulfan, and Alpha-Interferon Followed by Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell or Marrow Transplantation for Treatment of Patients With Advanced Multiple Myeloma.: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00003195 NCT00003195</p>	E2
<p>223. ICTRP 2013. Cytokine-Based Immunotherapy Following High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00003408 NCT00003408</p>	A1
<p>224. ICTRP 2013. Phase II Trial of Sequential Modification of Immunosuppression, Interferon Alpha, and Promace-Cytabom For Treatment of Post-Cardiac Transplant Lymphoproliferation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00002657 NCT00002657</p>	E2
<p>225. ICTRP 2013. Phase I Trial of Interleukin-12 Followed by Interferon-Alpha. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00003451 NCT00003451</p>	A1
<p>226. ICTRP 2013. Standard Dose Versus Myeloablative Therapy for Previously Untreated Symptomatic Multiple Myeloma, A Phase III Intergroup Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00002548 NCT00002548</p>	A1
<p>227. ICTRP 2013. The Treatment of Multiple Myeloma Utilizing VBMCP Chemotherapy Alternating With High-Dose Cyclophosphamide and Alpha2b-Interferon Versus VBMCP: A Phase III Study for Previously Untreated Multiple Myeloma http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00002556 NCT00002556</p>	A1
<p>228. ICTRP 2013. Interferon Maintenance in Advanced Multiple Myeloma After Using High-Dose Melphalan as Myeloablative Chemotherapy:</p>	

A	Pilot	Study	
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00003007 . NCT00003007	
229.	ICTRP 2013. A Phase II, Randomized, Multi-center, Parallel-group, Rater-blinded Study To Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of 0.5 mg, 3 mg, 10 mg and 20 mg Plovamer Acetate Doses Compared to Copaxone in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis - Efficacy, safety, and tolerability of plovamer acetate		E2
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-002283-25-IT . EUCTR2013-002283-25-IT		E2
230.	ICTRP 2013. Prospective, multicentre, rater-blinded, active-controlled, randomised, 4-arm parallel-group phase IIIb study to investigate the ability of the HAP score to predict responders to Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis		
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN82177408 . ISRCTN82177408		E2
231.	ICTRP 2013. Active-controlled phase IIIb study to investigate the ability of the HAP score to predict responders to Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis. - PREDICT trial		
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-005086-12-AT . EUCTR2012-005086-12-AT		E2
232.	ICTRP 2013. A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of 30 mg TV-5010 administered once weekly in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis.		
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-000762-13-IT . EUCTR2004-000762-13-IT		E2
233.	ICTRP 2013. A 12-month, Randomized, Rater- and Dose-blinded Study to Compare the Efficacy and Safety of Fingolimod 0.25 mg and 0.5 mg Administered Orally Once Daily With Glatiramer Acetate 20 mg Administered Subcutaneously Once Daily in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis.		
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01633112 . NCT01633112		E2
234.	ICTRP 2013. A Double Blinded, Placebo Controlled, Randomized Study Comparing Rituximab Induction Therapy Followed by Glatiramer Acetate Therapy to Glatiramer Acetate Monotherapy in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis.		
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01569451 .		

NCT01569451	A4
<p>235. ICTRP 2013. A multinational, multicenter, randomized, parallel group, double blind, placebo controlled study performed in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of Glatiramer Acetate (GA) 20 mg/0.5 ml new formulation administered daily by subcutaneous (SC) injection. - GLOW study http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005550-57-LV. EUCTR2011-005550-57-LV</p>	E3
<p>236. ICTRP 2013. EFFECTS OF GLATIRAMER ACETATE ON TISSUE DAMAGE, CORTICAL FUNCTIONS AND FATIGUE IN MULTIPLE SCLEROSIS: A MORPHO-FUNCTIONAL MRI STUDY. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000150-31-IT. EUCTR2011-000150-31-IT</p>	E6
<p>237. ICTRP 2013. Multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 9 month, equivalence trial comparing the efficacy and safety and tolerability of GTR (Synthon BV) to Copaxone® (Teva) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis followed by an open-label 15 month GTR treatment part evaluating the long-term GTR treatment effects - GATE http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000888-27-CZ. EUCTR2011-000888-27-CZ</p>	E6
<p>238. ICTRP 2013. A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/day in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis who are candidates for MS therapy change from Previous Disease Modifying Therapy - GOLDEN http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-024017-31-IT. EUCTR2010-024017-31-IT</p>	E2
<p>239. ICTRP 2013. MITOXANTRONE/GLATIRAMER ACETATE COMBINED TREATMENT IN THE THERAPY OF SECONDARY-PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS - aMICO STUDY http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010661-23-IT. EUCTR2009-010661-23-IT</p>	E6
<p>240. ICTRP 2013. A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/Day in Patients With</p>	

<p>Relapsing Forms of Multiple Sclerosis Who Are Candidates for MS Therapy Change From Previous Disease Modifying Therapy (EPOC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01216072. NCT01216072</p>	
<p>241. ICTRP 2013. An Open-Label, Multicenter Study Evaluating Patient Injection Satisfaction With Two Formulations of Glatiramer Acetate (GA) Using Autoject 2 as the Subcutaneous Injection Delivery Method.: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01167426. NCT01167426</p>	A2
<p>242. ICTRP 2013. A multinational, multicenter, randomized, parallel-group study performed in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of Glatiramer Acetate (GA) injection 40 mg administered three times a week compared to placebo in a double-blind design. - GALA http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-018084-27-HU. EUCTR2009-018084-27-HU</p>	E2
<p>243. ICTRP 2013. A Multinational, Multicenter, Randomized, Parallel-group Study in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis to Assess Efficacy, Safety and Tolerability of Glatiramer Acetate Injection 40mg Compared to Placebo in a Double-blind Design. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01067521. NCT01067521</p>	E2 E1
<p>244. ICTRP 2013. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in stressed patients with Multiple sclerosis (MS) or clinically isolated syndrome suggestive for MS under treatment with glatiramer acetate (PACAMUS) - a randomized controlled trial - PACAMUS http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-011088-35-DE. EUCTR2009-011088-35-DE</p>	E2
<p>245. ICTRP 2013. Randomized Treatment Interruption of Natalizumab - RESTORE http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017490-38-DE. EUCTR2009-017490-38-DE</p>	E6
<p>246. ICTRP 2013. The Effect of the Dose of PI-2301 on Efficacy, Safety, and Tolerability, in Subjects with the Relapsing Remitting Form of Multiple Sclerosis: A Phase 2 Randomized, double-blind, four-arm, parallel, placebo-controlled and active descriptive-comparator, 40 week trial</p>	

<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-012716-40-EE. EUCTR2009-012716-40-EE</p>	E5
<p>247. ICTRP 2013. Estudio farmacogenético exploratorio, multinacional, multicéntrico y con una sola toma de muestras de sangre del ensayo REGARD (REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease). A multinational, multicenter, single blood sampling exploratory pharmacogenetic study of the REGARD (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease) trial - REGARD-PGx http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016087-37-ES. EUCTR2009-016087-37-ES</p>	A2
<p>248. ICTRP 2013. An Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Tolerability and Safety of Two Formulations of Glatiramer Acetate (GA) for Subcutaneous Injection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00947752. NCT00947752</p>	E2
<p>249. ICTRP 2013. Phase II Study of High Dose Cyclophosphamide Followed by Glatiramer Acetate in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00939549. NCT00939549</p>	E3
<p>250. ICTRP 2013. Comparison of Standard 1.5 Versus 3T Optimized Protocols in Patients Treated With Glatiramer Acetate. A Conventional and Non-conventional MRI Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00937157. NCT00937157</p>	E1
<p>251. ICTRP 2013. A multicenter open label randomized pilot study, to compare retinal nerve fiber layer thickness measured by Optical Coherence Tomography after treatment with daily 20 mg glatiramer acetate subcutaneously or after no treatment, in patients with a clinical isolated syndrome, other than optic neuritis or early relapsing remitting multiple sclerosis patients - OCT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-013129-41-NL. EUCTR2009-013129-41-NL</p>	E3
<p>252. ICTRP 2013. A Multicenter Longitudinal Cross-sectional Pilot Study, to Compare RNFL Thickness Measured by OCT After Treatment With Glatiramer or After no Treatment in Patients With CIS With or Without Optic Neuritis or With Early RRMS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00910598. NCT00910598</p>	E3

<p>253. ICTRP 2013. Anti-Inflammatory Type II Monocyte Induction by Glatiramer Acetate (Copaxone) Treatment of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00819195. NCT00819195</p>	
<p>254. ICTRP 2013. A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Early Glatiramer Acetate Treatment in Delaying the Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis (CDMS) of Subjects Presenting With Clinically Isolated Syndrome (CIS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00666224. NCT00666224</p>	E1
<p>255. ICTRP 2013. An fMRI Study of Treatment Optimization Recommendations Comparing Patients Changing Treatment From Glatiramer Acetate 20 mg qd SC (Copaxone®) to IFN-β-1a 30 Mcg qw IM (Avonex®) to Those Changing From to IFN-β-1a 30 Mcg qw IM (Avonex®) to Glatiramer Acetate 20 mg qd SC (Copaxone®) in a Multicenter Study of Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Currently on Disease-Modifying Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00398528. NCT00398528</p>	E5
<p>256. ICTRP 2013. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-003697-10-CZ. ECTR2006-003697-10-CZ</p>	Einge- schlossen
<p>257. ICTRP 2013. Three Dimensional Gait Evaluation in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients Treated With Glatiramer Acetate. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00331747. NCT00331747</p>	E5
<p>258. ICTRP 2013. A Multinational, Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Double-Blind Study to Compare the Efficacy, Tolerability and Safety of Glatiramer Acetate Injection 40 mg/ml to That of Glatiramer Acetate Injection 20 mg/ml Administered Once Daily by Subcutaneous Injection in Subjects With Relapsing Remitting (R-R) Multiple Sclerosis (MS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00337779. NCT00337779</p>	E3
<p>259. ICTRP 2013. Fatigue Outcomes of Copaxone Users in Relapsing-</p>	E3

remitting http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00267319 NCT00267319	Multiple	Sclerosis.	
260. ICTRP 2013. A multi-national, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind study to compare the efficacy, tolerability and safety of Glatiramer Acetate Injection 40 mg/ml to that of Glatiramer Acetate Injection 20 mg/ml administered once daily by subcutaneous injection in subjects with relapsing remitting (RR) Multiple Sclerosis (MS)	-	FORTE	E3
http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-002037-20-HU . EUCTR2006-002037-20-HU			
261. ICTRP 2013. A pilot multi-centre randomised controlled trial of sequential treatment with Mitoxantrone and Glatiramer Acetate vs Interferon Beta-1a in early active relapsing remitting Multiple Sclerosis		N/A.	E2
http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN31557558 . ISRCTN31557558			
262. ICTRP 2013. A Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Study of An Oral Antihistamine on Local Injection Site Reactions Among Persons With Multiple Sclerosis Who Perform Daily Injections of Copaxone® Using Autoject® 2 for Glass Syringe.			E2
http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00240032 . NCT00240032			
263. ICTRP 2013. An Open-Label, Randomized, Single Cross-Over Study of Warm Compress Versus Usual Injection Site Preparation on Local Injection Site Reactions Among Persons With MS Who Perform Daily Injections of Copaxone®.			E2
http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00239993 . NCT00239993			
264. ICTRP 2013. A Multi-Center, Randomized, Open Label Study To Evaluate Safety, Tolerability And Efficacy Of Treatment With Mitoxantrone; Pre-Treatment With Glatiramer Acetate (GA) Versus Treatment With GA Alone In Relapsing Forms Of Multiple Sclerosis.:			E2
http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00203073 . NCT00203073			
265. ICTRP 2013. A Multi-Centered, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Assessing the Add-on Effect of Oral Steroids in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Subjects Treated With Glatiramer	Acetate	(GA).	E2

<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00203047. NCT00203047</p>	
<p>266. ICTRP 2013. A Multi-Centered, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Study Assessing the Add-on Effect of Minocycline in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RR-MS) Subjects Treated With Glatiramer Acetate (GA). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00203112. NCT00203112</p>	E2
<p>267. ICTRP 2013. A Pilot, Multicenter, Open-label, One-group Study to Explore the Efficacy, Tolerability and Safety of the Combination of Glatiramer Acetate (GA) and N-Acetylcysteine (NAC) in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RR-MS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00203099. NCT00203099</p>	E2
<p>268. ICTRP 2013. Open Label Study to Evaluate the Safety of Copaxone® and to Monitor the Neurologic Course of Disease in Multiple Sclerosis Patients Treated With Copaxone®. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00203021. NCT00203021</p>	E3
<p>269. ICTRP 2013. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy, Tolerability and Safety of 40 mg of Copaxone in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00202982. NCT00202982</p>	E2
<p>270. ICTRP 2013. A pilot multi-centre randomised controlled trial of sequential treatment with Mitoxantrone and Glatiramer Acetate vs. Interferon Beta-1a in early active relapsing remitting Multiple Sclerosis. - UNKEMPT http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-004903-39-GB. EUCTR2004-004903-39-GB</p>	E2
<p>271. ICTRP 2013. A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of 15 mg TV-5010 administered once weekly in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis.: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-000759-40-IT. EUCTR2004-000759-40-IT</p>	E2
<p>272. ICTRP 2013. A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of an oral once-daily</p>	E2

<p>600mg dose of glatiramer acetate (GA) in subjects with Relapsing Remitting (R-R) Multiple Sclerosis (MS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-000463-94-HU. EUCTR2004-000463-94-HU</p>	
<p>273. ICTRP 2013. A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of an oral once-daily 300mg dose of glatiramer acetate (GA) in subjects with Relapsing Remitting (R-R) Multiple Sclerosis (MS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-000462-13-HU. EUCTR2004-000462-13-HU</p>	E2
<p>274. ICTRP 2013. Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Copolymer 1 for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00004814. NCT00004814</p>	Eingeschlossen
<p>275. ICTRP 2013. Treatment of Multiple Sclerosis With Copaxone (Glatiramer Acetate) and Albuterol. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00039988. NCT00039988</p>	E2

Register: EU Clinical Trials Register

Registereinträge EU Clinical TrialRegisters	Einschlusskriterium nicht erfüllt (E1-6) oder Ausschlussgrund (A1-4)
<p>1. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Switch To RItuXimab in MS A phase 2 open label study of Rituximab in MS patients previously treated with self-injectibles using a target based therapy approach. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023021-38/SE.</p>	E2
<p>2. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Neutralizing Antibodies to Interferon beta in patients treated with Rebif New Formulation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-008554-23/SE.</p>	E2
<p>3. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A 3-year, multi-center study to evaluate optical coherence tomography as an outcome measure</p>	

in patients with multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001437-16/DE .	E2
4. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Active-controlled phase IIIb study to investigate the ability of the HAP score to predict responders to Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005086-12/DE .	E2
5. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024017-31/IT .	E2
6. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A 16-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy of rivastigmine (Exelon© patch 10 cm2) on cognitive deficits in patients with multiple sclerosis, followed by a 1-year open-label treatment phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007015-32/DE .	E2
7. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Phase IV, multicenter, open label, randomized study of Rebif© 44 mcg administered three times per week by subcutaneous injection compared with no treatment in the therapy of relapsing multiple sclerosis after mitoxantrone. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001026-89/DE .	E3
8. Register, E. U. Clinical Trials 2013. The effect of interferon beta-1a treatment on functional adaptation in Multiple Sclerosis (MS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003570-89/NL .	E5
9. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A pilot multi-centre randomised controlled trial of sequential treatment with Mitoxantrone and Glatiramer Acetate vs. Interferon Beta-1a in early active relapsing remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-004903-39/GB .	E1
10. Register, E. U. Clinical Trials 2013. multinational, multicenter, single blood sampling exploratory pharmacogenetic study of the REGARD (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS	E4

<p>Disease) trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016087-37/GB.</p>	
<p>11. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Immunoablation with Cyclophosphamide at high dosage and Rabbit antithymoglobulin followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002562-19/IT.</p>	E2
<p>12. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Evaluation of efficacy, safety and tolerability of an ADD-on therapy with Cianocabalamine Vitamin B12 plus Calcium levofolate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients Already in treatment with Nterferon beta over a period of 24 months for a better lonterm outComE. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-006071-12/IT.</p>	E2
<p>13. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Multicenter, Randomized, Rater-Blind, Parallel-Group, Active Controlled Study to Evaluate the Benefits of Switching Therapy (Glatiramer Acetate or Interferon á 1a) to Natalizumab in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015556-15/DE.</p>	E2
<p>14. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Efficacy, safety and tolerability of Atorvastatin 40 mg in patients with Relapsing-remitting multiple sclerosis in treAtment with INterferoN-betA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001009-25/IT.</p>	E2
<p>15. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A two-arm, randomized, double-blind, control group-compared, multicenter, phase IIIb study with monthly MRI and biomarker assessments to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of Rebif© New Formulation (IFN-beta-1a) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003037-32/DE.</p>	E4
<p>16. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase IIIb, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group, Extension Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Cladribine in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Completed Trial 25643 (CLARITY). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-</p>	E2

<p>000381-20/DE.</p> <p>17. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase II, Randomized, Multi-center, Parallel-group, Rater-blinded Study To Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of 0.5 mg, 3 mg, 10 mg and 20 mg Plovamer Acetate Doses Compared to Copaxone in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002283-25/IT.</p> <p>18. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multicenter open label randomized pilot study, to compare retinal nerve fiber layer thickness measured by Optical Coherence Tomography after treatment with daily 20 mg glatiramer acetate subcutaneously or after no treatment, in patients with a clinical isolated syndrome, other than optic neuritis or early relapsing remitting multiple sclerosis patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013129-41/NL.</p> <p>19. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) as measured by Optical Coherence Tomography (OCT) to Depict axonal loss in Early RRMS treated with diffEreNt dosage of subCutaneous IFN bEta 1a. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015007-97/IT.</p> <p>20. Register, E. U. Clinical Trials 2013. multicentee randomized controlled study of azathioprine versus iterferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-004937-13/IT.</p> <p>21. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase 3 Randomized, Rater-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif©) in treatment Na÷ve Patients with Relapsing-Remitting Multiple Scleroris. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001161-14/DE.</p> <p>22. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A long term follow up of relapsing remitting multiple sclerosis patients who have been treated with intereron beta -1b (Betaferon) at least 5 years. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005211-21/FI.</p>	<p>E2</p> <p>A1</p> <p>E4</p> <p>E2</p> <p>E2</p> <p>E3</p>
---	---

<p>23. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase 1/2 Randomized, Dose-finding Study of MEDI-551 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005475-16/GB.</p>	E2
<p>24. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multicentre, single arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the safety and antigenicity of Rebif© (IFN-beta-1a) in subjects with relapsing forms of multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-003799-13/GB.</p>	E3
<p>25. Register, E. U. Clinical Trials 2013. BENEFIT 11 a long-term, follow-up study (16401) of the BENEFIT (304747), BENEFIT Follow-up (305207) Studies and BENEFIT Extension (311129) Study to further evaluate the progress of patients with first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005262-35/GB.</p>	E1
<p>26. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Multicenter, Open-Label, Immunogenicity and Safety Study of Avonex© (Interferon Beta-1a) 30 mcg Administered Subcutaneously to Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003098-42/CZ.</p>	E3
<p>27. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod in comparison to interferon beta 1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023023-19/DE.</p>	E2
<p>28. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A phase II, multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, dose-finding study to evaluate the safety and efficacy of three different oral doses of MT-1303 administered for a period of 24 weeks in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002470-31/GB.</p>	E2
<p>29. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Experimental clinical open</p>	

<p>study, randomized, experimental group vs control group, for the evaluation of tolerability and the effects on magnetic resonance parameters and cognitive functions of memantine in patients at early stage of relapsing- remitting multiple sclerosis treated with interferon-beta. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-000503-15/IT.</p>	E2
<p>30. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Multinational, Multicenter, Randomized, Parallel-Group study performed in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of laquinimod over placebo in a double-blind design and of a reference arm of Interferon á-1a (Avonex©) in a rater-blinded design. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-005450-23/DE.</p>	E2
<p>31. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Post-authorization safety study to check the potential association between the safety profile of beta interferon 1a and the body mass index or pharmacodynamics during the titration phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000606-23/ES.</p>	E5
<p>32. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Multi-centre, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Trial Investigating Minocycline versus placebo as add-on therapy in patients who are on treatment with Interferon-beta-1a 44mcg tiw (Rebif©) for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-004289-18/FI.</p>	E2
<p>33. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A 14-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Nerispiridine 50 mg, 100 mg, and 200 mg in Patients with Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001999-67/DE.</p>	E2
<p>34. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multicentre, single arm, open-label, phase IV study to evaluate the immunogenicity and safety of subcutaneously administered r-hIFN beta-1a (Rebif) using clone 484-39 in the treatment of subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000337-12/HU.</p>	E3

<p>35. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multinational, multicenter, single visit, exploratory pharmacogenetic trial and long-term follow-up of the PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015502-19/DE.</p>	E5
<p>36. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multinational, multicenter, randomized, parallel group, double blind, placebo controlled study performed in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of Glatiramer Acetate (GA) 20 mg/0.5 ml new formulation administered daily by subcutaneous (SC) injection. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005550-57/GR.</p>	A4
<p>37. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Relapsed On Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001162-32/DE.</p>	E2
<p>38. Register, E. U. Clinical Trials 2013. An Extension Protocol For Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010788-18/DE.</p>	E2
<p>39. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Study to investigate the immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis on teriflunomide treatment and using a population of patients with multiple sclerosis as a reference. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001160-21/DE.</p>	E2
<p>40. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 9 month, equivalence trial comparing the efficacy and safety and tolerability of GTR (Synthon BV) to Copaxone® (Teva) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis followed by an open-label 15 month GTR treatment part evaluating the long-term GTR treatment effects. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-</p>	A2

<p>000888-27/DE.</p> <p>41. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of an oral once-daily 600mg dose of glatiramer acetate (GA) in subjects with Relapsing Remitting (R-R) Multiple Sclerosis (MS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000463-94/HU.</p> <p>42. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB033 in Subjects with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis When Used Concurrently with Avonex®. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-006262-40/NL.</p> <p>43. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of an oral once-daily 300mg dose of glatiramer acetate (GA) in subjects with Relapsing Remitting (R-R) Multiple Sclerosis (MS).A.4.1 Sponsor's protocol code number GA/7025. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000462-13/HU.</p> <p>44. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Monotherapy, Active-control Study to Determine the Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process (DAC HYP) versus Avonex® (Interferon á 1a) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012500-11/DE.</p> <p>45. Register, E. U. Clinical Trials 2013. High-field structural and functional MRI to investigate the substrates of fatigue in multiple sclerosis and to monitor the effect of tailored treatments.Pharmacological substudy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023678-38/IT.</p> <p>46. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Exploratory trial to evaluate the risk-benefit ratio of the use of mitoxantrone in patients under treatment with high dose interferon-beta-1a for relapsing-remitting or relapsing secondary progressive multiple sclerosis with high activity. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</p>	<p>E3</p> <p>E2</p> <p>E2</p> <p>E2</p> <p>E2</p> <p>E2</p>
---	---

<p>search/trial/2004-001286-17/PT.</p> <p>47. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of 30 mg TV-5010 administered once weekly in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000762-13/IT.</p> <p>48. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of 15 mg TV-5010 administered once weekly in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis.: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000759-40/IT.</p> <p>49. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Double Blind, Randomised, Placebo Controlled Study Investigating Simvastatin as an add-on Treatment to Copaxone for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis in patients treated with Copaxone for at least 3 months Study Phase: III. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001827-21/DK.</p> <p>50. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Exploratory Open Label Study to Investigate the Effect of Teriflunomide on Immune Cell Subsets in the Blood of Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005324-16/DE.</p> <p>51. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Proof of Mechanism Study to Assess the Potential of GSK239512 to Remyelinate Lesions in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003627-38/DE.</p> <p>52. Register, E. U. Clinical Trials 2013. International, multicenter, Phase IIIb study of subcutaneous every-other-day treatment of patients with relapsing multiple sclerosis with (Phase A) double-blind Betaseron/Betaferon 250 æg or 500 æg or open-label Betaseron/Betaferon 250 æg and (Phase B) open-label Betaseron/Betaferon 500 æg version: final internal approved. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005270-47/DE.</p> <p>53. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multi-national, multi-centre,</p>	<p>E2</p> <p>E2</p> <p>E2</p> <p>E2</p> <p>E2</p> <p>E2</p>
---	---

<p>randomized, parallel-group, double-blind study to compare the efficacy, tolerability and safety of Glatiramer Acetate Injection 40 mg/ml to that of Glatiramer Acetate Injection 20 mg/ml administered once daily by subcutaneous injection in subjects with relapsing remitting (RR) Multiple Sclerosis (MS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002037-20/DE.</p>	E2
<p>54. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003697-10/DE.</p>	eingeschlossen
<p>55. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multinational, multicenter, randomized, parallel-group study performed in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of Glatiramer Acetate (GA) injection 40 mg administered three times a week compared to placebo in a double-blind design. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-018084-27/DE.</p>	E2
<p>56. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon α-1a (Avonex[®]) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000704-17/DE.</p>	E2
<p>57. Register, E. U. Clinical Trials 2013. An exploratory phase IIa study to evaluate the safety and immunological effects of intravenous interferonα-1a (IFNα-1a, Rebif[®]) therapy in the induction of tolerance to IFNα in MS patients with neutralising antibodies (NAbs) to subcutaneous IFNα-1a (Rebif[®] or Avonex[®]). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000256-26/GB.</p>	E3
<p>58. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</p>	E2

<p>search/trial/2007-004452-36/DE.</p>	
<p>59. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multi-center, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis plus a long-term extension period. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006226-34/DE.</p>	E2
<p>60. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Hematopoietic Stem Cell Therapy for Patients with Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004165-41/GB.</p>	E2
<p>61. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of Rebif New Formulation (44 mcg tiw and 44 mcg ow) in subjects at high risk of converting to Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002982-38/DE.</p>	E3
<p>62. Register, E. U. Clinical Trials 2013. REsPons p† interferon-Alfa hos InterfeRon-á-neutraliserende antistof-positive patienter med multipel sklerose. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016824-29/DK.</p>	E2
<p>63. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Double-blind extension of the study 27025 (REFLEX) to obtain long-term follow-up data in patients with clinically definite MS and patients with a first demyelinating event at high risk of converting to MS, treated with Rebif© New Formulation (REFLEXION). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004954-34/DE.</p>	E1
<p>64. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006333-27/DE.</p>	E2
<p>65. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of oral cladribine in subjects with a first clinical event at high risk of converting to MS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</p>	E2

<p>search/trial/2008-003706-33/DE.</p> <p>66. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A prospective, open label, non-randomised, clinical trial to determine if natalizumab (Tysabri) improves ambulatory measures in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-009503-19/BE.</p> <p>67. Register, E. U. Clinical Trials 2013. ?Vitamin D as add-on treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis: an unicentric, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial? : https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004602-97/ES.</p> <p>68. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multi-centre randomised study to evaluate the efficacy of Betaferon-interferon-beta-1b (IFNB-1B) 500 mcg therapy in the induction of tolerance to IFNB in MS patients with neutralising antibodies (NAbs) to IFNB-1a (Rebif). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005751-18/GB.</p> <p>69. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety, tolerability and efficacy study of add-on Cladribine tablet therapy with Rebif New Formulation in Multiple Scleroris Subjects with Active Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003366-33/IT.</p> <p>70. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Phase II, multicenter, randomized, parallel-group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy, as measured by brain MRI lesions, and safety of 2 dose regimens of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-006338-32/DE.</p> <p>71. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Long-term extension of the multinational, double-blind, placebo controlled study PDY6045 and PDY6046 to document the safety of teriflunomide when added to treatment with interferon-beta or glatiramer acetate in patients with multiple sclerosis with relapses. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003997-24/GB.</p>	<p>E2</p> <p>E2</p> <p>E2</p> <p>E2</p> <p>E2</p> <p>E2</p>
---	---

<p>72. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Bio-molecular effects of interferon-beta and d-vitamin association. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023677-19/IT.</p>	E2
<p>73. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Four-arm, Multicenter, Dose-finding Study to Assess the Safety and Efficacy of Three Dose Levels of AVP-923 (Dextromethorphan/Quinidine) in the Treatment of Central Neuropathic Pain in Patients with Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002178-22/GB.</p>	E2
<p>74. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis who are treated with interferon-beta. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023172-12/DE.</p>	E2
<p>75. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Sunphenon (Epigallocatechin-Gallate) in relapsing-remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006323-39/DE.</p>	E2
<p>76. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in stressed patients with Multiple sclerosis (MS) or clinically isolated syndrome suggestive for MS under treatment with glatiramer acetate (PACAMUS) - a randomized controlled trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-011088-35/DE.</p>	E1
<p>77. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Randomized Treatment Interruption of Natalizumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017490-38/DE.</p>	E2
<p>78. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A prospective, multicentre, open label, exploratory study to investigate the ability of the Heidelberg Assay Panel and the B-cell/Antibody Response Panel to predict the clinical effect of Octagam 5% in subjects with relapsing/remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004579-22/DE.</p>	E2

79. Register, E. U. Clinical Trials 2013. CogniMS: observational study to assess cognition in patients with early Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005989-37/FI .	E5
80. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A randomized, multicenter, two-arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the satisfaction in relapsing Multiple Sclerosis subjects transitioning to Rebif© New Formulation (RNF) from Rebif© (Interferon beta-1a) with ibuprofen pro re nata (PRN) or as prophylaxis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005972-42/DE .	E2
81. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Haematopoetic Stem Cell Therapy for Patients with Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study Duplikat? : https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023560-40/SE .	E2
82. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif©) In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020337-99/DE .	E2
83. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active controlled study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon á-1a i.m. once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005677-23/IT .	E2
84. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Analysis of the antibody level against interferon beta before and after increase of dose in MS therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001008-37/SE .	E2
85. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif©) In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. : https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020315-36/DE .	E2
86. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Monitoring natural killer cells	

<p>in multiple sclerosis patients treated with fingolimod: a monocentric, prospective, one year, baseline-to-treatment, open-label, single group pilot trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000411-91/DE.</p>	E2
<p>87. Register, E. U. Clinical Trials 2013. An Open-label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Natalizumab Following Re-Initiation of Dosing in Multiple Sclerosis Subjects Who Have Completed Study C-1801 or C-1802 and a Dosing Suspension Safety Evaluation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-004061-41/DE.</p>	E2
<p>88. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Multicenter, open-label, 12 weeks Phase IV study to assess adherence to treatment in relapsing multiple sclerosis (RMS) subjects switching from other injectable DMDs using ReBiSmart to self-inject Rebif New Formulation (RNF) In a multi-dose cartridge (BRIDGE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013333-24/IT.</p>	E2
<p>89. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Observational Study of Early Interferon beta 1-a Treatment in High Risk Subjects after CIS (SET Study). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001281-13/CZ.</p>	E1
<p>90. Register, E. U. Clinical Trials 2013. SAFETY, TOLERABILITY AND MECHANISM OF ACTION OF BOSWELLIC ACIDS (BA) IN MULTIPLE SCLEROSIS (MS) AND CLINICALLY ISOLATED SYNDROME (CIS): A MRI-CONTROLLED, MULTICENTER, BASELINE-TO-TREATMENT, 32-WEEKS, OPEN-LABEL, PHASE IIA TRIAL IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS OR CLINICALLY ISOLATED SYNDROME. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014724-32/DE.</p>	E2
<p>91. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya®. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004787-30/DE.</p>	E2
<p>92. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A three-arm, randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter, phase II study to evaluate the efficacy of Vigantol® oil as add-on therapy in</p>	

<p>subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis receiving treatment with 44 æg tiw of Rebif© SOLAR Supplementation of VigantOL© Oil versus Placebo as Add-on in Patients with Relapsing-Remitting MS receiving Rebif© treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020328-23/DE.</p>	E2
<p>93. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Scandinavian, randomized, rater-blinded study of single and double-dose (2x250 mcg e.o.d.) Betaferon in patients with early secondary progressive multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001540-23/SE.</p>	E1
<p>94. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A 1-year, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy of zoledronic acid 5 mg (Aclasta©) on bone mineral density in patients with multiple sclerosis followed by a 1-year open-label treatment phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-011888-37/DE.</p>	E2
<p>95. Register, E. U. Clinical Trials 2013. The Effect of the Dose of PI-2301 on Efficacy, Safety, and Tolerability, in Subjects with the Relapsing Remitting Form of Multiple Sclerosis: A Phase 2 Randomized, double-blind, four-arm, parallel, placebo-controlled and active descriptive-comparator, 40 week trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012716-40/DE.</p>	E2
<p>96. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Multicenter, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of BIIB019, Daclizumab High Yield Process (DAC HYP), Monotherapy in Subjects With Multiple Sclerosis Who Have Completed Study 205MS301. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003176-39/DE.</p>	E2
<p>97. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Collocalciferol as an Add-on Treatment to Subcutaneously-Administred Interferon-beta-1b for Treatment MS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001958-99/FI.</p>	E2
<p>98. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multicenter, randomized, rater-blind study to compare the efficacy and safety of natalizumab (300 mg IV every four weeks) with Interferon beta-1a (44 mcg SC three times a week) in subjects with relapsing</p>	

<p>multiple sclerosis previously treated with Interferon beta-1a (22 or 44 mcg SC three times a week). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-004130-14/AT.</p>	E2
<p>99. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group Phase II study in subjects with relapsing forms of multiple sclerosis (MS) to evaluate the safety, tolerability, and effects of two doses of CDP323 over 24 weeks with a rater-blind MRI follow-up over 12 weeks. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002204-33/DE.</p>	E2
<p>100. Register, E. U. Clinical Trials 2013. ESTABLISH TOLERANCE IN MS WITH PEPTIDE-PULSED, PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS - A MRI-CONTROLLED, SINGLE CENTER, BASELINE-TO-TREATMENT CROSS-OVER, PHASE I/IIA TRIAL IN RELAPSING-REMITTING MS PATIENTS - ETIMS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004408-29/DE.</p>	E2
<p>101. Register, E. U. Clinical Trials 2013. International, multicenter, single-arm, open-label, 12-week phase IIIb study to evaluate RebiSmart™ suitability for self-injection of Rebif New Formulation (RNF) in multidose cartridges in patients with relapsing form of multiple sclerosis (RMS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000499-25/DE.</p>	E2
<p>102. Register, E. U. Clinical Trials 2013. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002714-40/IT.</p>	E2
<p>103. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of NU100 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002683-24/IT.</p>	E2

<p>104. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A randomized, multinational, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design pilot study to estimate the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of teriflunomide for 24 weeks when added to treatment with glatiramer acetate in subjects with multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-004893-29/DE.</p>	E2
<p>105. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Immune tolerance induction in MS patients with neutralizing antibodies against interferon-beta. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013284-19/AT.</p>	E2
<p>106. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Relationship between IL-6 and TNF- polymorphism and flu-like syndrome development in multiple sclerosis patients treated with Interferon-beta 1a i.m. Open label multicentre study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017003-28/IT.</p>	E3
<p>107. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A randomized, multinational, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design pilot study to estimate the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of teriflunomide for 24 weeks when added to treatment with interferon-beta in subjects with multiple sclerosis Duplikat? : https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003134-14/DE.</p>	E2
<p>108. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Multi-centre, Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study Investigating Simvastatin as an Add-on Treatment to Interferon-beta-1a for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003930-16/DK.</p>	E2
<p>109. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Randomized, single-blind, clinical and MRI study for evaluation of safety and efficacy of N-Acetyl Cysteine (NAC) associated with high-dose beta-Interferon in Relapsing-Remitting (RR) multiple sclerosis patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000955-90/IT.</p>	E2
<p>110. Register, E. U. Clinical Trials 2013. ADVANCED MRI STUDY ON INFLAMMATORY AND DEGENERATIVE DAMAGE IN MULTIPLE SCLEROSIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-</p>	E2

<p>007162-32/IT.</p> <p>111. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Eine monozentrische, randomisierte, kontrollierte Studie zur Untersuchung von Interferon-beta zur Behandlung der Multiplen-Sklerose (MS)-assoziierten und primären Uveitis intermedia im Vergleich zur Standardtherapie. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-004403-37/DE.</p> <p>112. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Dose-Frequency Blinded, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024477-39/DE.</p> <p>113. Register, E. U. Clinical Trials 2013. ETUDE MULTICENTRIQUE, RANDOMISEE EN DOUBLE AVEUGLE VERSUS PLACEBO EVALUANT L'EFFICACITE D'UN TRAITEMENT ADDITIONNEL PAR CHOLECALCIFEROL (VITAMINE D3) CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE EN PLAQUES RECURRENTE (SEP-R) TRAITES PAR INTERFERON BETA 1A 44 µg 3 FOIS PAR SEMAINE PAR VOIE SOUS-CUTANEE. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013695-46/FR.</p> <p>114. Register, E. U. Clinical Trials 2013. EFFECTS OF GLATIRAMER ACETATE ON TISSUE DAMAGE, CORTICAL FUNCTIONS AND FATIGUE IN MULTIPLE SCLEROSIS: A MORPHO-FUNCTIONAL MRI STUDY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000150-31/IT.</p> <p>115. Register, E. U. Clinical Trials 2013. An open-label, multicenter extension study to evaluate the safety and tolerability of natalizumab in subjects with multiple sclerosis who have completed studies C-1801, C-1802, or C-1803. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000047-18/SE.</p> <p>116. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase II, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study of Subcutaneous Daclizumab in Patients with Active, Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-</p>	<p>E1</p> <p>E2</p> <p>E2</p> <p>E3</p> <p>E2</p> <p>E2</p>
--	---

001567-55/DE.	
117. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A placebo controlled, parallel group, randomised withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term GW-1000-02 (Sativex®). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002138-13/GB .	E2
118. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Flupirtin as Oral Treatment in MS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005262-39/DE .	E2
119. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase I/II Study of Pixantrone in Patients with an Aggressive Relapsing Remitting (RR) or Secondary Progressive (SP) Multiple Sclerosis (PIXAMS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003086-40/FR .	E2
120. Register, E. U. Clinical Trials 2013. MITOXANTRONE/GLATIRAMER ACETATE COMBINED TREATMENT IN THE THERAPY OF SECONDARY-PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010661-23/IT .	E2
121. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Keratinocyte Growth Factor - promoting thymic reconstitution and preventing autoimmunity after alemtuzumab (Campath-1H) treatment of multiple sclerosis. CAM-THY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005606-30/GB .	E2
122. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase I/II Open-Label study to Assess the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of FP-1201 (Recombinant Human Interferon Beta) in the treatment of patients with Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000140-13/GB .	A1
123. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multi-centre, open-label, non-randomised, parallel group clinical trial to assess the efficacy of fingolimod in naïve patients versus fingolimod in patients previously treated with interferons or glatiramer acetate, based on the presence of relapses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.	E2

<p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003484-30/ES.</p>	
<p>124. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A phase II double-blind, randomised, placebo-controlled trial of neuroprotection with phenytoin in acute optic neuritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003475-11/GB.</p>	A1
<p>125. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Evaluation d'une nouvelle strategie th,rapeutique chez des patients ... fort risque ,volutif, ... la phase initiale de la scl,rose en plaques : traitement s,quentiel par mitoxantrone (Elsep 10mg/m² par mois pendant 6 mois) puis interf,ron b^{ta}-1a (Rebif 44æg 3 fois par semaine) versus interf,ron b^{ta}-1a seul. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-001601-10/FR.</p>	E2
<p>126. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A phase I/II feasibility trial to assess the safety, immunological activity and efficacy of TroVax plus interferon alpha in patients with advanced or metastatic renal cell cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000753-22/GB.</p>	E2
<p>127. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Mycophenolate sodium (Myfortic©) in the Treatment of Uveitis: a Pilot Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-004709-24/NL.</p>	E2
<p>128. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Multicenter, open, randomized study for first-line treatment of multiple myeloma: thalidomide/dexamethasone vs. MP for induction therapy and thalidomide/Intron A vs. Intron A for maintenance therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-001426-24/HU.</p>	E2
<p>129. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A phase IIa, randomized, double-blind (subject and investigator blind, sponsor open) placebo-controlled trial to evaluate the safety, tolerability and antiviral activity of oral ACH-0141625 in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in two segments, after 28 days of dosing and, subsequently, after 12 weeks of dosing in subjects with chronic hepatitis C virus genotype 1. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-</p>	E2

<p>022092-65/DE.</p> <p>130. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Pilot, Open-label, Single Arm, Multicentre Study to Explore Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Intravenous Multiple Administrations of NI-0501, an Anti-interferon Gamma (Anti-IFN?) Monoclonal Antibody, in Paediatric Patients with Primary Haemophagocytic Lymphohistiocytosis which has Reactivated. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003632-23/DE.</p> <p>131. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Prevention MODS by modulating the inflammatory response through melatonin administration in surgical patients with severe sepsis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006782-83/ES.</p> <p>132. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Multiple-Dose Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of SPC3649 (miravirsen) Administered to Treatment-Naïve Subjects with Chronic Hepatitis C (CHC) Infection. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019057-17/DE.</p> <p>133. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase IIa, Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Activity of GS-9450, a Caspase Inhibitor, in Subjects with Chronic Hepatitis C. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001601-16/DE.</p> <p>134. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Multiple Doses of ACH-0137171 in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002696-40/DE.</p> <p>135. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A study of humoral and cellular-mediated immune response in Monoclonal gammopathy of Undetermined Significance after vaccination with trivalent inactivated influenza vaccine (influvac). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-</p>	<p>E2</p> <p>A1</p> <p>A1</p> <p>E2</p> <p>E2</p> <p>E2</p>
--	---

<p>022693-14/NL.</p> <p>136. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Pilot Study with fixed dose of Cisplatinum in combination with esomeprazole (dose-ranging) as salvage treatment in patients with pre-treated advanced/methastatic melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003978-10/IT.</p> <p>137. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Medical optimization of TORisel (MoTOR): MULTICENTER, PHASE II EVALUATION OF TORISEL AS II-LINE TREATMENT FOR METASTATIC RCC PATIENTS PROGRESSING AFTER CYTOKINE THERAPY, TYROSINE KINASE, OR ANGIOGENESIS INHIBITORS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006798-33/IT.</p> <p>138. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Potentiating clinical and immunological effects of chemotherapy by neutralizing acidic pH at tumor site: a phase II randomized study in melanoma patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002059-40/IT.</p> <p>139. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of AZD7295 in Combination with Pegylated Interferon alpha-2a and Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection with Compensated Liver Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-018361-33/SK.</p> <p>140. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Phase III Study in Patients with Untreated Stage III (Unresectable) or IV Melanoma Receiving Dacarbazine Plus 10 mg/kg of Ipilimumab (MDX-010) vs. Dacarbazine With Placebo. Revised Protocol 07, incorporating Administrative Letters 05 & 06 and Amendment 10. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-006082-14/DE.</p> <p>141. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase 4, Open Label, Randomized, Controlled Study to Assess the Effect on Lipid Profile of Switching a Stable HAART Regimen of fixed dose Abacavir/Lamivudine (Kivexa) Plus Lopinavir/Ritonavir</p>	<p>E2</p> <p>E2</p> <p>A1</p> <p>E2</p> <p>A1</p>
---	---

<p>(Kaletra), to Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (Truvada) Plus Lopinavir/Ritonavir (Kaletra) in Adult HIV-1 Infected Subjects With Raised Cholesterol. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002043-16/DE.</p>	A1
<p>142. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase I/II multi-center, open label study of TKI258 administered orally on an intermittent schedule in adult patients with advanced or metastatic Renal Cell Cancer (RCC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004391-39/DE.</p>	A1

Register: PharmNet.Bund

<p>Registereinträge PharmNet.Bund</p>	<p>Einschlusskriterium nicht erfüllt (E1-6) oder Ausschlussgrund (A1-4)</p>
<p>1. PharmNet.Bund 2013. Active-controlled phase IIIb study to investigate the ability of the HAP score to predict responders to Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis. EudraCT Number 2012-005086-12</p>	E1
<p>2. PharmNet.Bund 2013. Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya© - Modifizierung des visuellen Outcome nach Optikusneuritis durch Gilenya©. Eudra CT Number 2011-004787-30</p>	E2
<p>3. PharmNet.Bund 2013. A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod in comparison to interferon beta 1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy - Eine 18-monatige, offene, auswerterverblindete, randomisierte,</p>	E2

<p>multizentrische, aktiv-kontrollierte Pilotstudie im Parallelgruppendesign zum Vergleich der Wirksamkeit und Vertr.,glichkeit von Fingolimod mit Interferon-Beta-1b bei der Behandlung kognitiver Symptome bei Patienten mit schubf'rmiger remittierender Multiplen Sklerose und eine m'gliche Auswirkung dieser Effekte auf regionale Hirnatrophien. EudraCT Number 2010-023023-19</p>	
<p>4. PharmNet.Bund 2013. International, multicenter, Phase IIIb study of subcutaneous every-other-day treatment of patients with relapsing multiple sclerosis with (Phase A) double-blind Betaseron/Betaferon 250 æg or 500 æg or open-label Betaseron/Betaferon 250 æg and (Phase B) open-label Betaseron/Betaferon 500 æg version: final internal approved. EudraCT Number 2006-005270-47</p>	E2
<p>5. PharmNet.Bund 2013. Double-blind extension of the study 27025 (REFLEX) to obtain long-term follow-up data in patients with clinically definite MS and patients with a first demyelinating event at high risk of converting to MS, treated with Rebif© New Formulation (REFLEXION). EudraCT Number 2008-004954-34</p>	E1
<p>6. PharmNet.Bund 2013. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif©) In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2010-020315-36</p>	E2
<p>7. PharmNet.Bund 2013. A phase II study about interferon gamma 1b to therapy the steroid-refractory bronchiolitis obliterans after allogenic stem cell therapy. EudraCT Number 2010-022467-36</p>	A1
<p>8. PharmNet.Bund 2013. A Dose-Frequency Blinded, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2010-024477-39</p>	E2
<p>9. PharmNet.Bund 2013. Neoadjuvant treatment of locoregional metastases in malignant melanoma (AJCC stage IIIB/C) with Multiferon : a phase IIa DeCOG trial. EudraCT Number 2010-022103-21</p>	A1
<p>10. PharmNet.Bund 2013. Mono-centre, open-label study to investigate the multi-dose pharmacokinetics, efficacy and safety of</p>	

Interferon alpha-2b Cream in women with a history of cytological diagnosed Pap IIID, with a confirmed histological diagnosis of CIN I or II, and of confirmed HPV+ status. EudraCT Number 2008-006208-52	A1
11. PharmNet.Bund 2013. A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of oral cladribine in subjects with a first clinical event at high risk of converting to MS. EudraCT Number 2008-003706-33	E1
12. PharmNet.Bund 2013. A randomized, open label, multi-center phase II study to compare bevacizumab plus RAD001 versus interferon alfa-2a plus bevacizumab for the first-line treatment of patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney. EudraCT Number 2008-000077-38	A1
13. PharmNet.Bund 2013. Phase 3b, Randomized, Open-Label Study of Bevacizumab + Temsirolimus vs. Bevacizumab + Interferon-Alfa as First-Line Treatment in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma. EudraCT Number 2007-003793-26	A1
14. PharmNet.Bund 2013. Phase IV, multicenter, open label, randomized study of Rebif® 44 mcg administered three times per week by subcutaneous injection compared with no treatment in the therapy of relapsing multiple sclerosis after mitoxantrone. EudraCT Number 2005-001026-89	E3
15. PharmNet.Bund 2013. SELECT-2: Phase 2B, Partially Blinded, Randomized Study In Treatment Naïve Subjects With HCV Genotype 1 To Compare The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Three Doses of Sovaldi(TM) Plus Ribavirin Given Bi-weekly In Comparison With PEG-Intron(TM) Plus Ribavirin Given Weekly. EudraCT Number 2008-007649-30	A1
16. PharmNet.Bund 2013. A Randomized Multicentre Phase II Trial Comparing Adjuvant Therapy in Patients with Resected Pancreatic Adenocarcinoma Treated with Interferon Alpha-2b and 5-FU Alone or in Combination with Either External Radiation Treatment and Cisplatin (CapRI) or Radiation alone regarding Event-Free Survival. EudraCT Number 2008-000121-19	A1
17. PharmNet.Bund 2013. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of Rebif New Formulation (44 mcg tiw and 44 mcg ow) in subjects at high risk of converting to Multiple Sclerosis. EudraCT Number	A1

<p>2006-002982-38</p> <p>18. PharmNet.Bund 2013. A randomised, open-label, multi-center phase II study of first-line treatment with BAY 43-9006 (Sorafenib) versus standard treatment with Interferon alpha-2a in patients with unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma. EudraCT Number 2005-000544-86</p> <p>19. PharmNet.Bund 2013. International, multicenter, single-arm, open-label, 12-week phase IIIb study to evaluate RebiSmart™ suitability for self-injection of Rebif New Formulation (RNF) in multidose cartridges in patients with relapsing form of multiple sclerosis (RMS). EudraCT Number 2008-000499-25</p> <p>20. PharmNet.Bund 2013. A two-arm, randomized, double-blind, control group-compared, multicenter, phase IIIb study with monthly MRI and biomarker assessments to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of Rebif© New Formulation (IFN-beta-1a) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis. EudraCT Number 2006-003037-32</p> <p>21. PharmNet.Bund 2013. Treatment of genital warts with Interferon alpha-2b Cream: a randomized, double blind, placebo-controlled study. EudraCT Number 2005-000162-40</p> <p>22. PharmNet.Bund 2013. A prospective phase I/II, one-arm, multi-center, open label study of pioglitazone in combination with sorafenib and low dose IFN alphas in metastatic, non-resectable renal clear cell carcinoma. EudraCT Number 2007-004699-38</p> <p>23. PharmNet.Bund 2013. A randomized, multicenter, two-arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the satisfaction in relapsing Multiple Sclerosis subjects transitioning to Rebif© New Formulation (RNF) from Rebif© (Interferon beta-1a) with ibuprofen pro re nata (PRN) or as prophylaxis. EudraCT Number 2006-005972-42</p> <p>24. PharmNet.Bund 2013. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2008-006333-27</p> <p>25. PharmNet.Bund 2013. A multi-center, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta-1a in patients with relapsing</p>	<p>A1</p> <p>E5</p> <p>E2</p> <p>A1</p> <p>A1</p> <p>E3</p> <p>E2</p>
---	---

multiple sclerosis plus a long-term extension period. EudraCT Number 2008-006226-34	E2
26. PharmNet.Bund 2013. Randomized Treatment Interruption of Natalizumab. EudraCT Number 2009-017490-38	E2
27. PharmNet.Bund 2013. A Multicenter, Randomized, Rater-Blind, Parallel-Group, Active Controlled Study to Evaluate the Benefits of Switching Therapy (Glatiramer Acetate or Interferon beta 1a) to Natalizumab in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2009-015556-15	E2
28. PharmNet.Bund 2013. Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Monotherapy, Active-control Study to Determine the Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process (DAC HYP) versus Avonex© (Interferon beta 1a) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2009-012500-11	E2
29. PharmNet.Bund 2013. A phase I-II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose escalation study of Neovacs' IFNalpha-Kinoid in adult subjects with Systemic Lupus Erythematosus. EudraCT Number 2009-012059-47	A1
30. PharmNet.Bund 2013. Open-label, single-arm, phase II study of bevacizumab (AVASTIN©)in combination with low-dose interferon as first-line treatment ofnephrectomised patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. EudraCT Number 2007-006611-23	A1
31. PharmNet.Bund 2013. Phase II, multicenter, randomized, parallel-group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy, as measured by brain MRI lesions, and safety of 2 dose regimens of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. EudraCT Number 2007-006338-32	E2
32. PharmNet.Bund 2013. A Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif©) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Scleroris Who Have Relapsed On Therapy. EudraCT Number 2007-001162-32	E2
33. PharmNet.Bund 2013. A Phase 3 Randomized, Rater-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Alemtuzumab to	

Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in treatment Naïve Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2007-001161-14	E2
34. PharmNet.Bund 2013. Active-controlled phase IIIb study to investigate the ability of the HAP score to predict responders to Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis. Duplikat? : EudraCT Number 2012-005086-12	E2
35. PharmNet.Bund 2013. Multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 9 month, equivalence trial comparing the efficacy and safety and tolerability of GTR (Synthon BV) to Copaxone® (Teva) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis followed by an open-label 15 month GTR treatment part evaluating the long-term GTR treatment effects. EudraCT Number 2011-000888-27	A2
36. PharmNet.Bund 2013. The Effect of the Dose of PI-2301 on Efficacy, Safety, and Tolerability, in Subjects with the Relapsing Remitting Form of Multiple Sclerosis:A Phase 2 Randomized, double-blind, four-arm, parallel, placebo-controlled and active descriptive-comparator, 40 week trial. EudraCT Number 2009-012716-40	E2
37. PharmNet.Bund 2013. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in stressed patients with Multiple sclerosis (MS) or clinically isolated syndrome suggestive for MS under treatment with glatiramer acetate (PACAMUS) - a randomized controlled trial. EudraCT Number 2009-011088-35	E2
38. PharmNet.Bund 2013. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2006-003697-10	Eingeschlossen
39. PharmNet.Bund 2013. A multi-national, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind study to compare the efficacy, tolerability and safety of Glatiramer Acetate Injection 40 mg/ml to that of Glatiramer Acetate Injection 20 mg/ml administered once daily by subcutaneous injection in subjects with relapsing remitting (RR) Multiple Sclerosis (MS). EudraCT Number 2006-002037-20	E2
40. PharmNet.Bund 2013. A multinational, multicenter, randomized, parallel-group study performed in subjects with Relapsing-	

<p>Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of Glatiramer Acetate (GA) injection 40 mg administered three times a week compared to placebo in a double-blind design. EudraCT Number 2009-018084-27</p>	E2
<p>41. PharmNet.Bund 2013. Randomized Treatment Interruption of Natalizumab Duplikat? : EudraCT Number 2009-017490-38</p>	E2
<p>42. PharmNet.Bund 2013. A Multicenter, Randomized, Rater-Blind, Parallel-Group, Active Controlled Study to Evaluate the Benefits of Switching Therapy (Glatiramer Acetate or Interferon beta 1a) to Natalizumab in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Duplikat? : EudraCT Number 2009-015556-15</p>	E2

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-140 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 4-140 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 109MS301

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Es handelt sich bei Studie 109MS301 um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte Dosisvergleichsstudie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von DMF bei Patienten mit RRMS zu untersuchen.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war, die Wirksamkeit von DMF im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf den Anteil Patienten mit Schüben nach zwei Jahren zu zeigen.</p> <p>Sekundäre Ziele umfassten die Wirkung von DMF im Vergleich zu Placebo nach zwei Jahren auf die folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl neuer bzw. neu vergrößerter T2-hyperintenser Läsionen mittels Gehirn-MRT nach zwei Jahren (Teil der Studienpopulation) • Anzahl Gd-anreichernder Läsionen mittels Gehirn-MRT nach zwei Jahren (Teil der Studienpopulation) • Schubrate nach zwei Jahren • Behinderungsprogression nach zwei Jahren, gemessen als <ul style="list-style-type: none"> ○ Anstieg um mindestens einen Punkt auf der EDSS bei einem EDSS-Wert zu Studienbeginn von $\geq 1,0$, der mindestens 12 Wochen konstant blieb oder ○ Anstieg um mindestens 1,5 Punkte auf der EDSS bei einem EDSS-Wert zu Studienbeginn von 0, der mindestens 12 Wochen konstant blieb. <p>Tertiäre Ziele der Studie waren die Folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit von DMF • Wirksamkeit von DMF im Vergleich zu Placebo <ul style="list-style-type: none"> ○ auf die Behinderungsprogression, gemessen mittels MSFC nach einem und zwei Jahren ○ auf das allgemeine Wohlbefinden des Patienten, gemessen mittels VAS ○ auf die Lebensqualität, gemessen mittels SF-36 Fragebogen ○ auf die Lebensqualität, gemessen mittels EQ-5D

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fragebogen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ auf den Anteil der Patienten mit Schüben nach einem Jahr ○ auf die Schubrate nach einem Jahr ○ auf die Anzahl steroidpflichtiger Schübe ○ auf die Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund MS nach einem und zwei Jahren ○ auf die Anzahl neuer T1-hypointenser Läsionen, gemessen mittels Gehirn-MRT nach einem und zwei Jahren (Teil der Studienpopulation) ○ auf die Größe T1-hypointenser Läsionen, gemessen mittels Gehirn-MRT nach einem und zwei Jahren (Teil der Studienpopulation) ○ auf die Größe T2-hyperintenser Läsionen, gemessen mittels Gehirn-MRT nach einem und zwei Jahren (Teil der Studienpopulation) ○ auf die Größe Gd-anreichernder Läsionen, gemessen mittels Gehirn-MRT nach einem und zwei Jahren (Teil der Studienpopulation) ○ auf die Anzahl neuer oder neu vergrößerter T2-hyperintenser Läsionen, gemessen mittels Gehirn-MRT nach einem Jahr (Teil der Studienpopulation) ○ auf die Anzahl Gd-anreichernder Läsionen, gemessen mittels Gehirn-MRT nach einem Jahr (Teil der Studienpopulation) ○ auf die Entwicklung von Hirnatrophie nach zwei Jahren (Teil der Studienpopulation) ○ auf das Magnetisierungs-Transfer-Verhältnis (MTR) nach einem und zwei Jahren (Teil der Studienpopulation) ○ auf die Veränderung der kognitiven Funktion zwischen Studienbeginn und einem bzw. zwei Jahren, gemessen mittels PASAT 3-Domäne des MSFC. ○ auf die Dauer bis zum Eintreten einer SD in Höhe von 0,5 bei der Verschlechterung des PASAT 3-Scores, die über 12 Wochen anhält.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ auf die Veränderung der Sehkraft zwischen Studienbeginn und einem bzw. zwei Jahren, gemessen mittels kontrastarmer Sloan-Buchstaben-Sehprobentafeln
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich bei Studie 109MS301 um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte Dosisvergleichsstudie.</p> <p>Es wurden insgesamt 1.237 Patienten in 198 Studienzentren in 28 Ländern weltweit randomisiert.</p> <p>Nach einer Visite zu Studienbeginn und einer maximal sechs Wochen andauernden Vorlaufphase wurden Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, per Zufall in eine von drei Gruppen nach dem Verhältnis 1:1:1 zugeteilt. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Studienzentrum.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Die Studie wurde in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll, "109MS301 - A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis", durchgeführt.</p> <p>Nach der Finalisierung des Studienprotokolls erfolgten fünf Änderungen. Einfluss auf die Methodik (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien) hatten folgende Protokoll-Änderungen:</p> <p>Protokoll-Änderung 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zahl der Studienzentren erhöht von 140 auf 160 <p>Protokoll-Änderung 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss von Patienten mit abnormen Blut-/Harnwerten <p>Protokoll-Änderung 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die die Studie gemäß Protokoll beenden, hatten die Möglichkeit an einer dosisverblindeten Verlängerungsstudie mit eigenständigem Studienprotokoll teilzunehmen. <p>Länder-spezifische Änderungen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="954 275 1410 723"> <p>• Vereinigtes Königreich: Version 4a1 (23. Mai 2007), Version 5a1 (04. Februar 2008), and Version 6a1 (20. Juli 2010) Avonex[®] (als alternative MS-Medikation) stand den Studienzentren im Vereinigen Königreich für die o.g. Versionen des Studienprotokolls nicht zur Verfügung. Die Behandlung für die dortigen Patienten wurde vom Studienleiter entsprechend den lokalen üblichen Gegebenheiten durchgeführt.</p> <li data-bbox="954 723 1410 1149"> <p>• Für Länder, in denen Avonex[®] (als alternative MS-Medikation) nicht zugelassen war: Version 4a2 (31. Oktober 2007), Version 5a2 (14. Februar 2008) und Version 6a2 (20. Juli 2010) Avonex[®] stand für die o.g. Versionen des Studienprotokolls nicht zur Verfügung. Entsprechende Bedarfsmedikationen wurden vom Studienleiter entsprechend den lokalen üblichen Gegebenheiten gewählt.</p> <li data-bbox="954 1149 1410 1395"> <p>• Südafrika: Version 4a4 (02. Januar 2008), Version 5a4 (13. Februar 2008) und Version 6a4 (20. Juli 2010) Einführung eines HIV-Tests zum Ausschluss positiv getesteter Patienten.</p> <li data-bbox="954 1395 1410 1709"> <p>• Niederlande: Version 5a6 (24. März 2008) und Version 6a6 (29. Juni 2010) Avonex[®] (als alternative MS-Medikation) stand den Studienzentren in den Niederlanden nicht zur Verfügung. In Bezug auf zugelassene Bedarfsmedikationen wurde der Begriff „open-label“ durch „non-blinded“ ersetzt.</p> <p data-bbox="906 1765 1410 1980">Bei drei Patienten wurde nach Datenbankschluss festgestellt, dass für sie ein Ergebnis beim „25-Foot Walk-Test“ <1 Sekunde erfasst wurde. Zur weiteren Berechnung wurden diese Werte als „fehlend“ deklariert und entsprechende Imputationsmethoden vorgenommen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einverständniserklärung liegt vor; Einvernehmlichkeit mit lokalen Gesetzen 2. Alter zwischen 18 und 55 Jahre (beide inklusive) zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung 3. Bestätigte RRMS-Diagnose gemäß McDonald-Kriterien 1-4 4. EDSS-Wert zu Studienbeginn zwischen 0,0 und 5,0 (beide inklusive) 5. Mindestens ein Schub innerhalb der letzten 12 Monate vor Randomisierung ist aufgetreten mit Nachweis von MS-typischen Läsionen auf dem Gehirn-MRT oder mit nachgewiesenen Gd-anreichernden Läsionen auf dem Gehirn-MRT innerhalb von sechs Wochen vor Randomisierung 6. Männliche und weibliche (gebärfähig; einschließlich solche, die sich nicht für mindestens einem Jahr im post-menopausalen Zustand befinden) Patienten mussten während der Studie wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen betreiben und diese auch 30 Tage nach der Einnahme der letzten Studienmedikation fortsetzen. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Andere Manifestation der MS als RRMS. 2. Keine Möglichkeit den T25FW, 9HPT und den PASAT3 durchzuführen 3. Keine Möglichkeit die Sehtests durchzuführen 4. Anamnestisch bekannte Malignitäten (Ausnahmen durch Biogen Idec Medical Director möglich) 5. Anamnestisch bekannte schwerwiegende allergische oder anaphylaktische Reaktionen oder bekannte Überempfindlichkeit auf Medikamente 6. Anamnestisch bekannte abnorme Laborwerte mit Hinweisen auf endokrinologische, hämatologische, hepatische, immunologische,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>metabolische, urologische, renale und/oder andere Erkrankungen, die die Teilnahme an einer klinischen Studie ausschließen</p> <p>7. Anamnestisch bekannte klinisch bedeutsame kardiovaskuläre, pulmonale, gastrointestinale, dermatologische, psychiatrische, neurologische (außer MS) und/oder andere Erkrankungen, die die Teilnahme an einer klinischen Studie ausschließen</p> <p>8. Anamnestisch bekannte HIV-Infektion</p> <p>9. Anamnestisch bekannter Drogen- oder Alkoholmissbrauch (nach Definition des Studienleiters), innerhalb von zwei Jahren vor der Randomisierung</p> <p>10. Ein MS-Schub, der innerhalb von 50 Tagen vor der Randomisierung auftrat, und/oder der Patient hat sich nach dem letzten Schub vor der Randomisierung nicht erholt</p> <p>11. Positiv getestet auf Hepatitis B/C-Antikörper beim Screening</p> <p>12. Einer der folgenden Blutwerte war beim Screening abnorm:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Alanin-Aminotransferase (ALT) / Aspartat-Aminotransferase (AST) / Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) ≥ 2 mal über dem normalen Wert erhöht b. Leukozyten $< 3.500/\text{mm}^3$ c. Eosinophile $> 0,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ or $> 0,7 \text{ GI/l}$ <p>13. Einer der folgenden Urinwerte war beim Screening abnorm und wurde nach einem zweiten Test zwei Wochen später bestätigt</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Proteinurie (1+ oder mehr) b. Hämaturie, ohne bekannte Ursache c. Glykosurie, ohne bekannte Ursache (Änderung 3) <p>14. Jegliche vorangegangene Behandlung mit Fumaderm oder DMF</p> <p>15. Eine der folgenden Behandlungen</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Vollständige Bestrahlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der lymphatischen Organe</p> <ul style="list-style-type: none"> b. Cladribin c. T-Zell- oder T-Zell-Rezeptor-Impfung d. Monoklonale Antikörper (außer Natalizumab, siehe 17.) <p>16. Eine der folgenden Behandlungen innerhalb von einem Jahr vor Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Mitoxantron b. Cyclophosphamid <p>17. Eine der folgenden Behandlungen innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Cyclosporin b. Azathioprin c. Methotrexat d. Natalizumab e. Mycophenolat-Mofetil f. Intravenöse Immunglobuline g. Plasmapherese oder Zytapherese <p>18. Eine der folgenden Behandlungen innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> a. s.c. oder orales GA b. IFN α c. IFN β <p>19. Eine der folgenden Behandlungen innerhalb von 50 Tagen vor Randomisierung (geändert von 30 auf 50 Tage, siehe Änderung 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Steroide b. 4-Aminopyridin oder vergleichbare Produkte <p>20. Behandlung mit einer anderen Studienmedikation oder zugelassenen Medikation, die in der Erforschung steht, innerhalb von sechs Monaten vor der Randomisierung</p> <p>21. Weibliche Patienten, die es in Erwägung ziehen während der Studie schwanger zu werden</p> <p>22. Weibliche Patienten, die schwanger sind oder stillen</p> <p>23. Teilnahme an einer anderen Studie, die eine Medikation untersucht oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Teilnahme an einer Studie innerhalb von sechs Monaten vor der Randomisierung</p> <p>24. Keine Bereitschaft oder Fähigkeit den Voraussetzungen des Studienprotokolls zu entsprechen, einschließlich dem Vorhandensein von Zuständen (physisch, mental, sozial), die den Patienten daran hindern könnten, sich gemäß dem Studienprotokoll zu verhalten.</p> <p>25. Sonstige Gründe, die nach Einschätzung des Studienleiters oder Sponsors, den Patienten für die Teilnahme an dieser Studie ungeeignet machen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Es wurden drei Studienkomitees gegründet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Advisory Committee (wissenschaftliche und medizinische Leitung, Administration) • Data Safety Monitoring Committee (Überprüfung der Sicherheits-Daten) • INEC (unabhängige, verblindete, Schubbewertung) <p>MRT-Aufnahmen, Labor- und EKG-Kontrollen wurden in fünf Zentrallabors (Schweiz, USA, Singapur, Kanada) durchgeführt bzw. ausgewertet.</p> <p>Die Studie wurde in 198 Studienzentren in 28 Ländern durchgeführt. Die Länder waren Australien, Österreich, Belgien, Bosnien-Herzegowina, Canada, Kroatien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Guatemala, Indien, Israel, Italien, Mexiko, Moldawien, Niederlande, Neuseeland, Polen, Mazedonien, Rumänien, Serbien, Slowakei, Südafrika, Schweiz, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>DMF:</p> <p>Jede Kapsel beinhaltet 120 mg DMF. Die Patienten erhielten mindestens einen vierwöchigen Vorrat mit der Studienmedikation zu Studienbeginn und jeweils zur monatlichen Kontrolluntersuchung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1 erhielt 2 mal täglich 240 mg DMF (2 mal täglich zwei Kapseln zu 120 mg, sowie 1 mal täglich 2 Kapseln Placebo) (BID)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 2 erhielt 3 mal täglich 240 mg DMF (3 mal täglich zwei Kapseln zu 120 mg) (TID) Placebo: <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 3 erhielt 3 mal täglich zwei Kapseln Placebo) <p>Neue oder sich verschlechternde neurologische Symptome in Form von bestätigten Schüben konnten nach Ermessen des behandelnden Neurologen und einer Beurteilung durch den untersuchenden Neurologen im Verlauf der Studie mit intravenösem Methylprednisolon behandelt werden. Während der Steroidbehandlung wurde die Behandlung der Patienten mit der zugewiesenen Studienmedikation fortgesetzt. Den Patienten wurden nach einem bestätigten Schub und nach 48-wöchiger verblindeter Behandlung bzw. jederzeit nach einer bestätigten Behinderungsprogression folgende Alternativen unterbreitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbleib in der Studie bei fortgesetzter verblindeter Studienmedikation • Abbruch der verblindeten Studienmedikation, Behandlung mit der lokal üblichen und unverblindeten alternativen MS-Medikation und Verbleib in der Studie bei fortgesetzten Kontrolluntersuchungen. Es erfolgt keine Entblindung der ursprünglichen Studienmedikation • Abbruch der verblindeten Studienmedikation, keine unverblindete alternative MS-Medikation und Verbleib in der Studie bei fortgesetzten Kontrolluntersuchungen. Es erfolgt keine Entblindung der ursprünglichen Studienmedikation <p>Die alternativen MS-Medikationen umfassten mindestens Methotrexat, GA, Mycophenolat-Mofetil, Azathioprin, Natalizumab und IFN β.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit Schüben nach zwei Jahren • Ein Schub wurde definiert als neue oder erneut auftretende neurologische Symptome, die nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in Verbindung mit Fieber oder Infektionen stehen, mindestens 24 Stunden andauern und von neu auftretenden neurologischen Befunden begleitet werden, die vom untersuchenden Neurologen festgestellt werden. Neue oder erneut auftretende neurologische Symptome, die sich allmählich über Monate entwickelten, wurden als Krankheitsprogression und nicht als akuter Schub angesehen. Neue oder erneut auftretende neurologische Symptome, die innerhalb von weniger als 30 Tagen nach einem Schub (wie oben definiert) auftraten, wurden nicht als eigener Schub gewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Evaluation, ob es sich bei einem Patienten tatsächlich um einen Schub handelte, wurde von einem unabhängigen Konsortium von Neurologen (INEC), die hier nicht als Studienleiter tätig sein durften, durchgeführt. Dazu hatte das INEC Zugriff auf die Patientenakte mit Anamnese, Befunden der körperlichen Untersuchung, Vitalzeichen, Anzeichen für MS und Symptome, EDSS-Skalen, usw. Dieser Tätigkeit ging ein Training voraus. Die Mitglieder des INEC waren bei der Beurteilung der Schübe bzgl. der Studienmedikation des Patienten verblindet und hatten keinen Zugriff auf MRT-Aufnahmen. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl neuer oder neu vergrößerter T2-hyperintenser Läsionen nach zwei Jahren • Anzahl Gd-anreichernder Läsionen nach zwei Jahren • Jährliche Schubrate nach zwei Jahren • Behinderungsprogression, gemessen mittels EDSS nach zwei Jahren <p>Folgende klinische Untersuchungen wurden zur Bewertung des Sicherheitsprofils von DMF erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vitalzeichen • 12-Kanal-EKG • Überwachung von UE <p>Folgende labor-technische Untersuchungen wurden zur Bewertung des Sicherheitsprofils von DMF erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämatologie: Hämoglobin, Hämatokrit, Anzahl roter, weißer Blutkörperchen und Blutplättchen - Blutwerte: ALT/SGPT, AST/SGOT, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase, GGT, Harnstoff, Kreatinin, Natrium, Kalium, Chlorid, Bicarbonate, Calcium, Magnesium, Phosphat, Harnsäure und Glukose - Lipid-Profil: Cholesterin, Lipoprotein hoher Dichte (HDL), Lipoprotein niedriger Dichte (LDL) und Triglyzeride - Nebenschilddrüsen- Hormon und Vitamin D - Urin-Analysen: Farbe, pH-Wert und spezifisches Gewicht, Protein, Glukose, Blut, Ketone, Mikroskopie, β2-Mikroglobulin und Mikroalbumin - Urin-Zytologie <p>Alle Erhebungszeitpunkte wurden vorab festgelegt und dokumentiert.</p> <p>Vor der Einschreibung des ersten Patienten wurde an jedem Studienzentrum das Studienpersonal geschult bzgl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenerhebung, • Verfahren, • Tests, • Evaluationen, <p>die während der Studie durchgeführt werden.</p> <p>An kritischen Zeitpunkten im Studienverlauf wurden die verblindeten Studiendaten überprüft, um die Datenqualität zu kontrollieren und ggf. ein erneutes Training der Mitarbeiter einzuleiten. Des Weiteren wurden die Reviews genutzt, um Trends zu erkennen, die ein Eingreifen erfordern (z. B. Protokolländerungen, Anpassung der stat. Analysen).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Aufgrund von Mängeln wurden drei Studienzentren geschlossen. Die Patienten hatten die Wahl in anderen Zentren weiterbehandelt zu werden.</p> <p>Die Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität wurden in denjenigen Ländern eingesetzt, für die validierte Übersetzungen in der jeweiligen Landessprache vorlagen.</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte finden sich im Anschluss an diese Tabelle als Tabelle 4-N, Tabelle 4-O und Tabelle 4-P.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Nach der Finalisierung des Studienprotokolls erfolgten fünf Änderungen. Einfluss auf die Zielkriterien hatten folgende Protokoll-Änderungen:</p> <p>Protokoll-Änderung 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verfahrenstechnische Versehen wurden korrigiert (z. B. unnötige Tests auf Wirksamkeit wurden aus der Visite 25 entfernt). Weitere Änderungen um die Einheitlichkeit zwischen den Protokollen der Studien 109MS301 und 109MS302 (vergleichbares Studiendesign mit Studie 109MS301) zu erhalten. <p>Protokoll-Änderung 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung und Neusortierung der sekundären Studienziele und Endpunkte; Überarbeitung der tertiären Endpunkte • Überarbeitung der Anamnese mit Berücksichtigung kardiovaskulärer Risikofaktoren • Erhöhung der Häufigkeit der Überwachung von Vitalparametern, Harnanalysen, Schwangerschaftstests, Lipidprofile und Urinzytologie. Abnorme Zytologie führte zum Ausschluss aus der Studie • Einführung körperlicher Untersuchung und Entfernung von MSFC/VFT (visual function tests, Sehtest) bei der Untersuchung von Schüben. Behinderungsprogression wird anhand EDSS zu festgelegten Visiten gemessen. • Genauere Definition der Behinderungsprogression mittels EDSS • MRT-Scans durften nicht innerhalb

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von 30 Tagen nach der Gabe von Steroiden durchgeführt werden. Ausschlusskriterium 18 für Patienten entsprechend angepasst</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung von Verfahrensabläufen im Falle einer Überdosierung <p>Protokoll-Änderung 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigere und erweiterte Blut-/Harnuntersuchungen • Überarbeitung der Erfassung von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen <p>Protokoll-Änderung 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundärer Endpunkt „Verringerung der jährlichen Schubrate nach einem Jahr“ auf „zwei Jahre“ geändert. Tertiärer Endpunkt „Verringerung der jährlichen Schubrate nach zwei Jahren“ auf „ein Jahr“ geändert. <p>Länder-spezifische Änderungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vereinigtes Königreich: Version 4a1 (23. Mai 2007), Version 5a1 (04. Februar 2008) und Version 6a1 (20. Juli 2010) Avonex[®] (als alternative MS-Medikation) stand den Studienzentren im Vereinigten Königreich für diese Versionen des Studienprotokolls nicht zur Verfügung. Die Behandlung für die dortigen Patienten wurde vom Studienleiter entsprechend den lokalen üblichen Gegebenheiten durchgeführt. • Für Länder, in denen Avonex[®] nicht zugelassen war: Version 4a2 (31. Oktober 2007), Version 5a2 (14. Februar 2008) und Version 6a2 (20. Juli 2010) Avonex[®] (als alternative MS-Medikation) stand für diese Versionen des Studienprotokolls nicht zur Verfügung. Entsprechende Bedarfsmedikationen wurden vom Studienleiter entsprechend den lokalen üblichen Gegebenheiten durchgeführt. • Südafrika: Version 4a4 (02. Januar 2008), Version 5a4 (13. Februar 2008) und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Version 6a4 (20. Juli 2010)</p> <p>Einführung eines HIV-Tests zum Ausschluss positiv getesteter Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> Niederlande: <p>Version 5a6 (24. März 2008) und Version 6a6 (29. Juni 2010)</p> <p>Avonex[®] (als alternative MS-Medikation) stand den Studienzentren in den Niederlanden nicht zur Verfügung. In Bezug auf zugelassene Bedarfsmedikationen wurde der Begriff „open-label“ durch „non-blinded“ ersetzt.</p> <p>Es wurden keine sonstigen Änderungen in den geplanten Analysen vorgenommen.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Patienten wurden in die Gruppen DMF BID, DMF TID sowie Placebo im Verhältnis 1:1:1 eingeteilt.</p> <p>Die Stichprobengröße in Höhe von 337 je Behandlungsgruppe liefert eine 90 %-ige statistische Power, um eine Verminderung in Höhe von 30 % beim Anteil der Patienten zu ermitteln, die unter einer der DMF-Behandlungen im Vergleich zu Placebo nach zwei Jahren einen Schub erleiden. Die Berechnung basiert auf einem Chi²-Test.</p> <p>Für die Berechnungen wurde angenommen, dass der Anteil der Patienten, die nach zwei Jahren einen Schub erleiden, bei 48 % (Placebo-Gruppe) bzw. bei 33,6 % (beide DMF-Gruppen) liegt. Für den 2-Jahres-Zeitraum der Studie wurde eine Studienabbruch-Rate in Höhe von 23 % angenommen. Das Signifikanzniveau für den Fehler 1. Art wurde auf 5 % gesetzt, um die Fallzahlen zu bestimmen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interims-Analysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	---
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Der Sponsor erstellte ein Randomisierungsschema und –Codes.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	.Die Randomisierung wurde um den Faktor „Studienzentrum“ stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Randomisierung wurde zentrenübergreifend durch ein zentrales

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Sprachsteuerungssystem (IVRS) implementiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nachdem ein Prüfarzt die Eignung der Studienteilnehmer festgestellt hatte (anhand der Einschluss-/Ausschlusskriterien) und alle Untersuchungen zu Studienbeginn abgeschlossen waren, wurden die Patienten randomisiert. Dazu erstellte der Sponsor ein Randomisierungsschema und Codes. Die Randomisierung wurde zentrenübergreifend durch ein zentrales Sprachsteuerungssystem (IVRS) implementiert.
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?	a) Patienten waren verblindet b) diejenigen, die die Behandlung durchführten, waren verblindet c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet Das gesamte Studienpersonal war über die Gruppenzuteilung der Patienten verblindet. Um Rückschlüsse aus dem Krankheitsverlauf, dem Ansprechen auf die Medikation usw. auf die Zuteilung des Behandlungsarms des Patienten zu vermeiden, wurden Behandlung und Diagnosestellung/Verlaufskontrollen von einander getrennten Gruppen durchgeführt. Weiterhin wurden Schübe durch ein unabhängiges Komitee bewertet, um verblindete, unverzerrte und konsistente Ergebnisse zu erhalten. Im Falle eines medizinischen Notfalls wurde nur die Verblindung der Behandler aufgehoben. Die Patienten wurden angewiesen, die Studienmedikation mindestens 4 Stunden vor einer Kontrolluntersuchung einzunehmen, um eine Entblindung bzgl. der tatsächlichen Behandlung (durch Flushes) zu vermeiden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um eine Verblindung aller Studienbeteiligten zu gewährleisten, waren Größe, Form, Farbe, Gewicht und Geschmack von Placebo und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		DMF gleich. Zusätzlich wurde allen Patienten die gleiche Anzahl an Kapseln (TID) verabreicht. Die Verpackung, Lagerung, Beschriftung und Verabreichung des Placebos waren dieselben wie bei DMF.
12	Statistische Methoden	---
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die primären und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden auf Basis der ITT-Population und der Per-Protokoll-Population ausgewertet. Die Endpunkte, für die eine Magnetresonanztomographie (MRT) nötig war, wurden auf Basis der MRT-Population analysiert.</p> <p>Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte anhand eines proportionalen Cox Hazard Modells, das um die Faktoren „Anzahl der Schübe ein Jahr vor Studienbeginn“, „EDSS zu Studienbeginn (EDSS ≤2,0 vs. EDSS >2,0)“, „Alter zu Studienbeginn (<40 vs. ≥40)“ und „Region“ adjustiert wurde.</p> <p>Die Endpunkte wurden im Allgemeinen mittels bei MS gebräuchlichen statistischen Methoden ausgewertet (z. B. negative Binomialregression (jährliche Schubrate), Cox Proportional Hazard Modelle, Kaplan-Meier Kurven (Zeit bis zur Behinderungsprogression)).</p> <p>Der Anteil der Patienten mit einem Schub wurde über die Wahrscheinlichkeit eines Schubes aus der 2-Jahres-Überlebenskurve errechnet. Diese ermöglichte einen Vergleich der Behandlungsgruppen mit dem Cox Proportional Hazards Modell für die Zeit bis zum ersten Schub.</p> <p>Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurden mit einem Modellierungs-Ansatz ermittelt. Die Kovariaten der Modelle wurden im Vorfeld festgelegt. Alle Analysen wurden um den Faktor „Region“ adjustiert. Die Definition der „Regionen“ basierte nicht nur auf geographischen Gesichtspunkten, sondern berücksichtigte ebenfalls die Ausgestaltung des Gesundheitssystems sowie den Zugang zu Gesundheitsleistungen in den jeweiligen Ländern.</p> <p>Für die primären Analysen der Wirksamkeitsendpunkte (Ausnahme: Behinderungsprogression mittels EDSS) wurden Daten, die sich nach dem Wechsel der MS-Medikation ergaben, von den Analysen ausgeschlossen oder die Patientendaten wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert, sofern</p>

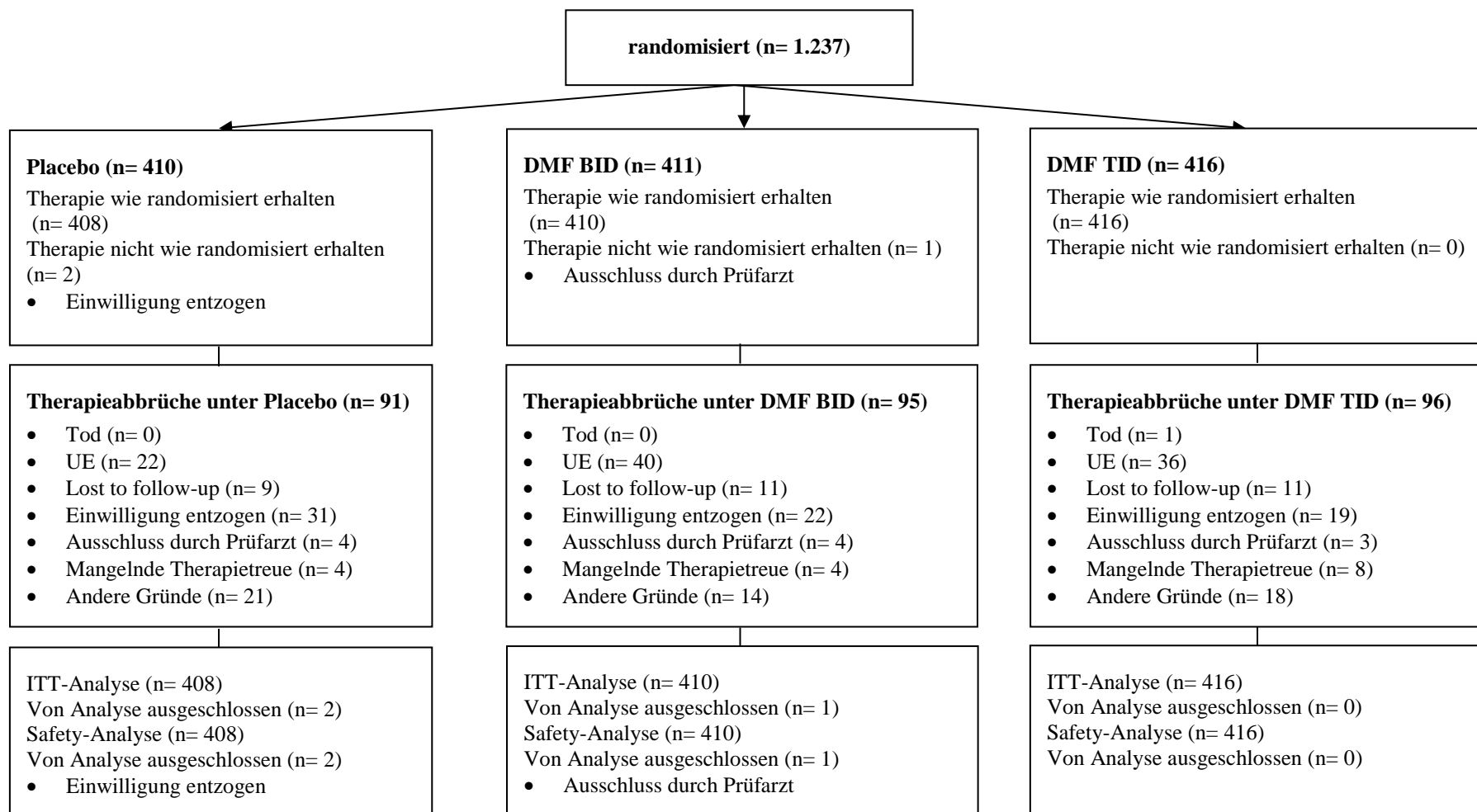
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kein Ereignis stattfand. Bei MRT-, MSFC- und patientenberichteten Endpunkten sowie Ergebnissen zum Sehtest wurden fehlende Werte nach Studienbeginn fortgeschrieben.</p> <p>Sicherheitsendpunkte wurden auf Basis der Safety-Population ausgewertet.</p> <p>UE wurden nach MedDRA (Version 13.1) klassifiziert. Nur therapiebedingte unerwünschte Ereignisse wurden auf Basis des Studienarms zusammengefasst. Diese wurde definiert als unerwünschte Ereignisse, die zum Tag der Einnahme der ersten Studienmedikation oder danach auftraten oder sich verschlechterten.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen:</p> <p>Anteil Patienten mit Schüben</p> <p>Drei Sensitivitätsanalysen wurden mittels logistischer Regression durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne bekannten Schubstatus wurden als Patienten mit Schub gewertet, wenn sie die Studie oder Medikation wegen Schüben o.ä. abgebrochen oder die MS-Medikation gewechselt haben • Annahmen wie oben, nur Patienten, die die Studie vollständig durchlaufen haben, wurden berücksichtigt. • Patienten mit unbestätigten Schüben wurden als Patienten mit Schub gewertet <p>Weiterhin wurden Sensitivitätsanalysen mittels proportionalem Cox Hazard Modell durchgeführt, mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> • objektive Schübe (im Studienzentrum durch den Neurologen festgestellt) mit betrachtet wurden • nur bestätigte Schübe betrachtet wurden, aber auch solche die vor und nach einem Wechsel der MS-Medikation auftraten • alle Schübe, die auf den Patientenerhebungsbögen erfasst wurden, betrachtet wurden • die Per-Protokoll-Population betrachtet wurde • 23 Patienten ausgeschlossen wurden,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in deren Studienzentren eine Verletzung der Grundsätze der guten klinischen Praxis auftrat (nur Studie 109MS301).</p> <p>Jährliche Schubrate Die Analysen beruhten auf dem gleichen statistischen Modell, jedoch mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> • objektive Schübe (im Studienzentrum durch den Neurologen festgestellt) mit betrachtet wurden • bestätigte Schübe betrachtet wurden, aber auch solche, die nach einem Wechsel der MS-Medikation auftraten • alle Schübe, die auf den Patientenerhebungsbögen erfasst wurden bevor eine alternative MS-Medikation gestartet wurde, betrachtet wurden • die Per-Protokoll-Population betrachtet wurde • 23 Patienten ausgeschlossen wurden, in deren Studienzentren eine Verletzung der Grundsätze der guten klinischen Praxis auftrat (nur Studie 109MS301) <p>Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) Die Analysen beruhten auf dem gleichen statistischen Modell, jedoch mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> • Per-Protokoll-Patienten ausgewertet wurden, für die ein EDSS-Wert zu Studienbeginn vorlag • 23 Patienten ausgeschlossen wurden, in deren Studienzentren eine Verletzung der Grundsätze der guten klinischen Praxis auftrat (nur Studie 109MS301) • die Bestätigung der Behinderungsprogression nach 24 Wochen erfolgte (siehe separater Endpunkt unter Abschnitt 4.3.1.3.5) • die Progression der Behinderung ohne einen aufgetretenen Schub beginnen und bestätigt werden musste • in der Zeit zwischen Beginn und Bestätigung der Progression kein Schub auftreten durfte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden plangemäß für den primären und sekundären Wirksamkeits-Endpunkte durchgeführt. Die prä-spezifizierten Subgruppen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EDSS zu Studienbeginn (EDSS \leq2,0 vs. EDSS $>$2,0) • Alter zu Studienbeginn (<40 vs. \geq40 Jahre) • Geschlecht • Region • Gewicht zu Studienbeginn (in Quartilen) • Anzahl der Schübe (\leq1 und \geq2) in den 12 Monaten vor Studienbeginn • McDonald-Kriterien zu Studienbeginn (1 vs. 2, 3 und 4) • Medikamentöse Vorbehandlung der MS (Ja vs. Nein) • MRT-Kohorte (Ja vs. Nein) • Gd-anreichernde Läsionen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden; nur MRT-Kohorte) • Größe der T2-hyperintensiven Läsionen zu Studienbeginn ($>$ vs. $<$ Median; nur MRT-Kohorte)
-	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	<p>a) 410 (Placebo), 411 (DMF BID), 416 DMF TID), 1.237 (gesamt) randomisiert</p> <p>b) 408 (Placebo), 410 (DMF BID), 416 DMF TID), 1.234 (gesamt) tatsächlich behandelt</p> <p>c) 408 (Placebo), 410 (DMF BID), 416 DMF TID), 1.234 (gesamt) für primäres Zielkriterium ausgewertet</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Studienabbrüche unter Placebo: (n=91)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod (n= 0) • UE (n= 22) • Lost to follow-up (n= 9) • Einwilligung entzogen (n= 31) • Ausschluss durch Prüfarzt (n= 4) • Mangelnde Therapietreue (n= 4) • Andere Gründe (n= 21) <p>Studienabbrüche unter DMF BID (n= 95)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod (n= 0) • UE (n= 40) • Lost to follow-up (n= 11)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Einwilligung entzogen (n= 22) • Ausschluss durch Prüfarzt (n= 4) • Mangelnde Therapietreue (n= 4) • Andere Gründe (n= 14) <p>Studienabbrüche unter DMF TID (n= 96)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod (n= 1) • UE (n= 36) • Lost to follow-up (n= 11) • Einwilligung entzogen (n= 19) • Ausschluss durch Prüfarzt (n= 3) • Mangelnde Therapietreue (n= 8) • Andere Gründe (n= 18) <p>Ausgeschlossene Patienten unter Placebo (n=2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einwilligung entzogen <p>Ausgeschlossene Patienten unter DMF BID (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss durch Prüfarzt <p>Ausgeschlossene Patienten unter DMF TID (n=0)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	---
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Der erste Studienteilnehmer wurde am 14. März 2007 behandelt, der letzte Patient erhielt die letzte Dosis der Studienmedikation am 10. Februar 2011. Am 23. Februar wurde die Studie vom letzten Patienten beendet.</p> <p>Die verblindete Behandlungsphase dauerte 96 Wochen. Die Abschlussvisite erfolgte zu Woche 100.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Behandlungsphase wurde regulär nach zwei Jahren beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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



BID = 2 mal täglich; DMF = Dimethylfumarat; TID = 3 mal täglich; UE = Unerwünschte Ereignisse; ITT = intention-to-treat
 ITT: Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben
 Safety: Die Safety-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben
 Keine Angaben zur Anzahl der Patienten mit Beurteilung der Eignung.

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

Tabelle 4-N: Erhebungszeiträume der Endpunkte der Studie109MS301 (Teil 1)

Tests und Erhebungen	Screening -Visite (innerhalb von 6 Wochen bis Baseline) ⁶⁹	3 praktische Tests innerhalb von 6 Wochen ⁶⁹	Baseline -Visite (Tag 1)	1. Visite (Woche 4 ± 5 Tage)	2. Visite (Woche 8 ± 5 Tage)	3. Visite (Woche 12 ± 5 Tage)	4. Visite (Woche 16 ± 5 Tage)	5. Visite (Woche 20 ± 5 Tage)	6. Visite (Woche 24 ± 5 Tage)	7. Visite (Woche 28 ± 5 Tage)	8. Visite (Woche 32 ± 5 Tage)	9. Visite (Woche 36 ± 5 Tage)	10. Visite (Woche 40 ± 5 Tage)	11. Visite (Woche 44 ± 5 Tage)	12. Visite (Woche 48 ± 5 Tage)
Körperliche Untersuchung	X		X						X						X
Vitalzeichen	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Kanal-EKG			X						X						X
Hämatologie	X		X	X	X	X			X			X			X
Blutparameter	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Lipidprofil	X		X	X	X	X	X	X	X			X			X
Parathyroidhormone, Vitamin D-Spiegel			X												X
Urinanalyse	X		X	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹
Gehirn-MRT ± Gd-Läsionen	X ^{2,3}								X ³						X ³
EDSS	X		X			X			X			X			X
MSFC	X ⁵	X ⁴	X ⁶			X			X			X			X
Sehtest	X ⁵	X ⁴	X ⁶			X			X			X			X
Lebensqualität (VAS)			X			X			X			X			X
SF-36, EQ-5D			X						X						X

⁶⁹ Vorlaufphase

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

Tabelle 4-O: Erhebungszeiträume der Endpunkte der Studie109MS301 (Teil 2)

Tests und Erhebungen	13. Visite (Woche 52 ± 5 Tage)	14. Visite (Woche 56 ± 5 Tage)	15. Visite (Woche 60 ± 5 Tage)	16. Visite (Woche 64 ± 5 Tage)	17. Visite (Woche 68 ± 5 Tage)	18. Visite (Woche 72 ± 5 Tage)	19. Visite (Woche 76 ± 5 Tage)	20. Visite (Woche 80 ± 5 Tage)	21. Visite (Woche 84 ± 5 Tage)	22. Visite (Woche 88 ± 5 Tage)	23. Visite (Woche 92 ± 5 Tage)	24. Visite (Woche 96 ± 5 Tage)	25. Visite / End-Visite (Woche 100 ± 5 Tage)
Körperliche Untersuchung						X							X
Vitalzeichen	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Kanal-EKG						X						X	X
Hämatologie			X			X			X			X	X
Blutparameter	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Lipidprofil			X			X			X			X	X
Parathyroidhormone, Vitamin D-Spiegel												X	
Urinanalyse	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹
Gehirn-MRT ± Gd-Läsionen												X ³	
EDSS			X			X			X			X	
MSFC			X			X			X			X	
Sehtest			X			X			X			X	
Lebensqualität (VAS)			X			X			X			X	
SF-36, EQ-5D												X	

Tabelle 4-P: Erhebungszeiträume der Endpunkte der Studie 109MS301 (Teil 3)

X ¹	Urinzytologie wurde erforderlich, sobald bei einem Patienten an 2 aufeinander folgenden Visiten Hämaturie festgestellt wurde, am Ende der Studie und bei frühzeitigen Ausscheiden des Patienten. Falls die Urinzytologie zu einem positiven Befund führte, wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen.
X ²	Das MRT wurde in der Vorlauf-Phase, nach der Feststellung der Eignung des Patienten durchgeführt.
X ³	MRTs durften nicht innerhalb einer 30-tägigen Behandlung mit Sterioden erfolgen.
X ⁴	Alle 3 Komponenten des MSFC mussten innerhalb eines Tages erhoben werden. Der T25FW und der 9HPT wurden jeweils zweifach durchgeführt.
X ⁵	Der erste praktische Test wurde während der Screening-Visite durchgeführt, die beiden folgenden Tests mussten einen zeitlichen Abstand von mindestens 5 Tagen aufweisen.
X ⁶	Erhebung im zeitlichen Abstand von mindestens 1 Tag.

Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 109MS302

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Es handelt sich bei Studie 109MS302 um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde (Verblindung nur für DMF und Placebo), parallele, Placebo-kontrollierte Studie mit Referenz-Behandlung (GA).</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war, die Wirksamkeit von DMF gegenüber Placebo im Hinblick auf eine Reduktion der Schubrate nach zwei Jahren zu zeigen.</p> <p>Sekundäre Ziele umfassten die Wirkung von DMF im Vergleich zu Placebo nach zwei Jahren auf die folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl neuer bzw. neu vergrößerter T2-hyperintenser Läsionen mittels Gehirn-MRT (Teil der Studienpopulation) • Anzahl neuer bzw. neu vergrößerter T1-hyperintenser Läsionen mittels Gehirn-MRT (Teil der Studienpopulation) • Schubrate • Behinderungsprogression, gemessen als <ul style="list-style-type: none"> ○ Anstieg um mindestens einen Punkt auf der EDSS bei einem EDSS-Wert zu Studienbeginn von $\geq 1,0$, der mindestens 12 Wochen konstant blieb oder ○ Anstieg um mindestens 1,5 Punkte auf der EDSS bei einem EDSS-Wert zu Studienbeginn von 0, der mindestens 12 Wochen konstant blieb. <p>Tertiäre Ziele der Studie waren die Folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit von DMF nach zwei Jahren <ul style="list-style-type: none"> ○ Relatives Nutzen-Schaden-Verhältnis von DMF im Vergleich zu Placebo und im Vergleich zu GA • Wirkung von DMF im Vergleich zu Placebo <ul style="list-style-type: none"> ○ auf die Schubrate nach einem Jahr ○ auf die Verlangsamung der Behinderungsprogression, gemessen mittel MSFC nach einem und zwei Jahren ○ auf das allgemeine Wohlbefinden des Patienten, gemessen mittels VAS ○ auf die Lebensqualität,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gemessen mittels SF-36 Fragebogen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ auf die Lebensqualität, gemessen mittels EQ-5D Fragebogen ○ auf den Anteil der Patienten mit Schüben nach einem Jahr ○ auf die Schubrate nach einem Jahr ○ auf die Anzahl steroidpflichtiger Schübe ○ auf die Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund MS nach einem und zwei Jahren ○ auf die Anzahl neuer T1-hypointenser Läsionen, gemessen mittels Gehirn-MRT nach einem und zwei Jahren (Teil der Studienpopulation) ○ auf die Größe T1-hypointenser Läsionen, gemessen mittels Gehirn-MRT nach einem und zwei Jahren (Teil der Studienpopulation) ○ auf die Größe T2-hyperintenser Läsionen, gemessen mittels Gehirn-MRT nach einem und zwei Jahren (Teil der Studienpopulation) ○ auf die Größe Gd-anreichernder Läsionen, gemessen mittels Gehirn-MRT nach einem und zwei Jahren (Teil der Studienpopulation) ○ auf die Anzahl neuer oder neu vergrößerter T2-hyperintenser Läsionen, gemessen mittels Gehirn-MRT nach einem Jahr (Teil der Studienpopulation) ○ auf die Anzahl Gd-anreichernder Läsionen, gemessen mittels Gehirn-MRT nach einem Jahr (Teil der Studienpopulation) ○ auf die Entwicklung von Hirnatrophie nach zwei Jahren (Teil der Studienpopulation) ○ auf das Magnetisierungs-Transfer-Verhältnis (MTR) nach einem und zwei Jahren (Teil der Studienpopulation) ○ auf die Veränderung der kognitiven Funktion zwischen Studienbeginn und einem bzw. zwei Jahren, gemessen mittels PASAT 3-Domäne des MSFC. ○ auf die Dauer bis zum Eintreten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einer SD in Höhe von 0,5 bei der Verschlechterung des PASAT 3-Scores, die über 12 Wochen anhält.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ auf die Veränderung der Sehkraft zwischen Studienbeginn und einem bzw. zwei Jahren, gemessen mittels kontrastarmer Sloan-Buchstaben-Sehprobentafeln <p>GA wurde als Referenz-Behandlung in die Studie integriert, um das Nutzen-Schaden-Verhältnis von DMF im Vergleich zu einer zugelassenen Therapie beurteilen zu können. Diese Studie war allerdings weder designt noch gepowert, um einen direkten statistischen Vergleich der beiden Studienarme hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit durchführen zu können.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	---
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich bei Studie 109MS302 um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde (Verblindung nur für DMF und Placebo), parallele, Placebo-kontrollierte Studie mit Referenz-Behandlung (GA).</p> <p>Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1 anhand des vom Sponsor entwickelten Randomisierungsschema in vier Arme randomisiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Placebo 2. DMF 240 mg BID 3. DMF 240 mg TID 4. GA 20 mg s.c. Injektion QD
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Die Studie wurde in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll "109MS302 - A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" durchgeführt.</p> <p>Die Aufnahme von Patienten erfolgte unter Version 1 vom 16. Oktober 2006. Im Folgenden wurde das Protokoll 3 mal verändert: 23. März 2007, 22. Mai 2007 und 09. Januar 2008.</p> <p>Folgende relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn wurden durchgeführt:</p> <p>Protokoll-Änderung 1 (23. März 2007)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • MRT-Aufnahmen während eines 30-tägigen Behandlungszyklus mit Steroiden sind untersagt • Einschlusskriterium Nr. 6 wurde überarbeitet, um den Umgang mit Frauen im gebärfähigen Alter zu klären. Als Folge der Überarbeitung wurde Ausschlusskriterium Nr. 22 gestrichen • Ausschlusskriterium Nr. 6 wurde überarbeitet, um unzulässige Vorerkrankungen zu konkretisieren • Ausschlusskriterium Nr. 18 wurde verändert, um die zulässige Zeitspanne für die Anwendung von IV/oralen Kortikosteroiden, 4-Aminopyridin oder verwandten Produkten vor der Randomisierung zu verlängern. <p>Protokoll-Änderung 2 (22. Mai 2007)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnorme Ergebnisse des Urin-Tests wurden als Ausschlusskriterium hinzugefügt. • Als Studienende wurde protokollgemäß der Zeitpunkt der Schließung der Datenbank definiert <p>Protokoll-Änderung 3 (09. Januar 2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Festlegung der Kriterien, für die Teilnahme an der open-label Langzeit-Beobachtung <p>Studienprotokoll und statistischer Analyseplan sahen vor, dass der Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit zwischen DMF und GA indirekt über Placebo erfolgen sollte.</p> <p>Zusätzlich wurde ein direkter Vergleich von DMF und GA durchgeführt. Die Behandlungseffekte wurden als Punktschätzer und 95%-KI dargestellt.</p>
4	Probanden / Patienten	---
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einverständniserklärungen im Einklang mit lokalen Vorgaben 2. Alter zwischen 18 und 55 Jahre (beide inklusive) zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung 3. Bestätigte RRMS-Diagnose gemäß McDonald-Kriterien 1-4 4. EDSS-Wert zu Studienbeginn zwischen 0,0 und 5,0 (beide inklusive) 5. Mindestens ein Schub innerhalb der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>letzten 12 Monate vor Randomisierung ist aufgetreten mit Nachweis von MS-typischen Läsionen auf dem Gehirn-MRT oder mit nachgewiesenen Gd-anreichernden Läsionen auf dem Gehirn-MRT innerhalb von sechs Wochen vor Randomisierung</p> <p>6. Männliche und weibliche (gebärfähig; einschließlich solche, die sich nicht seit mindestens einem Jahr im postmenopausalen Zustand befinden) Patienten mussten während der Studie wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen treffen und diese auch 30 Tage nach der Einnahme der letzten Studienmedikation fortsetzen</p> <p>Ausschlusskriterien: Medizinische Vorgeschichte</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Andere Manifestation der MS als RRMS 2. Keine Möglichkeit den T25FW, 9HPT und den PASAT3 durchzuführen 3. Keine Möglichkeit die Sehtests durchzuführen 4. Anamnestisch bekannte Malignitäten (Ausnahmen durch Biogen Idec Medical Director möglich) 5. Anamnestisch bekannte schwerwiegende allergische oder anaphylaktische Reaktionen oder bekannte Überempfindlichkeit auf Medikamente 6. Anamnestisch bekannte abnorme Laborwerte mit Hinweisen auf endokrinologische, hämatologische, hepatische, immunologische, metabolische, urologische, renale und/oder andere Erkrankungen, die die Teilnahme an einer klinischen Studie ausschließen 7. Anamnestisch bekannte klinisch bedeutsame kardiovaskuläre, pulmonale, gastrointestinale, dermatologische, psychiatrische, neurologische (außer MS) und/oder andere Erkrankungen, die die Teilnahme an einer klinischen Studie ausschließen 8. Anamnestisch bekannte HIV-Infektion 9. Anamnestisch bekannter Drogen- oder Alkoholmissbrauch (nach Definition des Studienleiters) innerhalb von zwei Jahren vor der Randomisierung 10. Ein MS-Schub, der innerhalb von 50 Tagen vor der Randomisierung auftrat, und/oder der Patient hat sich nach dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>letzten Schub vor der Randomisierung nicht erholt</p> <p>11. Positiv getestet auf Hepatitis B/C-Antikörper beim Screening</p> <p>12. Einer der folgenden Blutwerte war beim Screening abnorm:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. ALT / AST / GGT ≥ 2 mal über dem normalen Wert erhöht b. Leukozyten $< 3.500/\text{mm}^3$ c. Eosinophile $> 0,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ or $> 0,7$ GI/l <p>13. Einer der folgenden Urinwerte war beim Screening abnorm und wurde nach einem zweiten Test zwei Wochen später bestätigt</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Proteinurie (1+ oder mehr) b. Hämaturie, ohne bekannte Ursache c. Glykosurie, ohne bekannte Ursache (Änderung 3) <p>Behandlungs-Vorgeschichte</p> <p>14. Jegliche vorangegangene Behandlung mit Fumaderm, DMF oder GA</p> <p>15. Eine der folgenden Behandlungen</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Vollständige Bestrahlung der lymphatischen Organe b. Cladribin c. T-Zell- oder T-Zell-Rezeptor-Impfung d. Monoklonale Antikörper (außer Natalizumab, siehe 17.) <p>16. Eine der folgenden Behandlungen innerhalb von einem Jahr vor Randomisierung</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Mitoxantron b. Cyclophosphamid <p>17. Eine der folgenden Behandlungen innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Cyclosporin b. Azathioprin c. Methotrexat d. Natalizumab e. Mycophenolat-Mofetil f. Intravenöse Immunglobuline g. Plasmapherese oder Zytapherese <p>18. Eine der folgenden Behandlungen innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a. Interferon-α b. Interferon-β</p> <p>19. Eine der folgenden Behandlungen innerhalb von 50 Tagen vor Randomisierung</p> <p>a. Steroide b. 4-Aminopyridin oder vergleichbare Produkte</p> <p>20. Behandlung mit einer anderen Studienmedikation oder zugelassenen Medikation, die in der Erforschung steht, innerhalb von sechs Monaten vor der Randomisierung</p> <p>Sonstiges</p> <p>21. Weibliche Patienten, die es in Erwägung ziehen, während der Studie schwanger zu werden</p> <p>22. Weibliche Patienten, die schwanger sind oder stillen</p> <p>23. Teilnahme an einer anderen Studie, die eine Medikation untersucht, oder Teilnahme an einer Studie innerhalb von sechs Monaten vor der Randomisierung</p> <p>24. Keine Bereitschaft oder Fähigkeit den Voraussetzungen des Studienprotokolls zu entsprechen, einschließlich dem Vorhandensein von Zuständen (physisch, mental, sozial), die den Patienten daran hindern könnten, sich gemäß dem Studienprotokoll zu verhalten</p> <p>25. Sonstige Gründe, die nach Einschätzung des Studienleiters oder Sponsors, den Patienten für die Teilnahme an dieser Studie ungeeignet machen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Es wurden drei Studienkomitees gegründet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Advisory Committee (wissenschaftliche und medizinische Leitung, Administration) • Data Safety Monitoring Committee (Überprüfung der Sicherheits-Daten) • INEC (unabhängige, verblindete, Schubbewertung) <p>MRT-Aufnahmen, Labor- und EKG-Kontrollen wurden in fünf Zentrallabors (Schweiz, USA, Singapur, Vereinigtes Königreich) durchgeführt bzw. ausgewertet.</p> <p>Die Behandlung fand an 200 Studienzentren in 28 Ländern weltweit statt. Die höchsten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Teilnehmerzahlen hatten folgende Länder: Polen, USA, Indien, Ukraine.</p> <p>Die Studienteilnehmer wurden zufällig zu vier Studienarmen über einen Zeitraum von 96 Wochen zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo • DMF 240 mg BID • DMF 240 mg TID • GA 20 mg s.c. Injektion QD <p>Die Patienten der DMF-Gruppen und Placebo erhielten zwei Kapseln der verblindeten Studienmedikation zur oralen Einnahme TID. In der ersten Studienwoche umfasste die Dosis eine Kapsel der verblindeten Studienmedikation zur oralen Einnahme TID. Die Patienten der GA-Gruppe erhielten s.c. Injektionen.</p> <p>Falls die Patienten geeignet waren und sich für eine open-label Behandlung mit Avonex[®] entschieden, wurde den Patienten eine Vier-Wochen-Ration des Medikaments bei den Kontrollterminen ausgehändigt.</p> <p>Den Patienten wurden nach zwei bestätigten Schüben und nach 48-wöchiger verblindeter Behandlung bzw. jederzeit nach einer bestätigten Behinderungsprogression folgende Optionen ermöglicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbleib in der Studie bei fortgesetzter verblindeter Studienmedikation (außer GA-Arm) • Abbruch der verblindeten Studienmedikation, Behandlung mit der lokal üblichen und unverblindeten alternativen MS-Medikation und Verbleib in der Studie bei fortgesetzten Kontrolluntersuchungen. Es erfolgt keine Entblindung der ursprünglichen Studienmedikation (außer GA-Arm) • Abbruch der verblindeten Studienmedikation, keine unverblindete alternative MS-Medikation und Verbleib in der Studie bei fortgesetzten Kontrolluntersuchungen. Es erfolgt keine Entblindung der ursprünglichen Studienmedikation (außer GA-Arm) <p>Die alternativen MS-Medikationen umfassten mindestens Methotrexat, GA (für Patienten, denen nicht GA zugewiesen wurde), Mycophenolat-Mofetil, Azathioprin,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Natalizumab, IFN β und Alemtuzumab. Die alternativen MS-Medikationen umfassten mindestens Methotrexat, GA (für Patienten, denen nicht GA zugewiesen wurde), Mycophenolat-Mofetil, Azathioprin, Natalizumab, IFN β und Alemtuzumab.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	---
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von DMF in Bezug auf eine Reduzierung der Schubrate nach zwei Jahren zu überprüfen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Schub wurde definiert als neue oder erneut auftretende neurologische Symptome, die nicht in Verbindung mit Fieber oder Infektionen stehen, mindestens 24 Stunden andauern und von neu auftretenden neurologischen Befunden begleitet werden, die vom untersuchenden Neurologen festgestellt werden. Neue oder erneut auftretende neurologische Symptome, die sich allmählich über Monate entwickelten, wurden als Krankheitsprogression und nicht als akuter Schub angesehen. Neue oder erneut auftretende neurologische Symptome, die innerhalb von weniger als 30 Tagen nach einem Schub (wie oben definiert) auftraten, wurden nicht als eigener Schub gewertet. • Die Evaluation, ob es sich bei einem Patienten tatsächlich um einen Schub handelte, wurde von einem unabhängigen Konsortium von Neurologen (INEC), die hier nicht als Studienleiter tätig sein durften, durchgeführt. Dazu hatte das INEC Zugriff auf die Patientenakte mit Anamnese, Befunden der körperlichen Untersuchung, Vitalzeichen, Anzeichen für MS und Symptome, EDSS-Skalen, usw. Dieser Tätigkeit ging ein Training voraus. Die Mitglieder des INEC waren bei der Beurteilung der Schübe bzgl. der Studienmedikation des Patienten verblindet und hatten keinen Zugriff auf MRT-Aufnahmen. <p>Sekundäre Ziele waren die Wirksamkeit von DMF im Vergleich zu Placebo nach zwei Jahren auf die folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl neuer bzw. neu vergrößerter T2-hyperintenser Läsionen mittels Gehirn-MRT (Teil der Studienpopulation) • Anzahl neuer bzw. neu vergrößerter T1-hyperintenser Läsionen mittels Gehirn-MRT (Teil der Studienpopulation) • Schubrate • Verlangsamung der Behinderungsprogression, gemessen als <ul style="list-style-type: none"> ○ Anstieg um mindestens einen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Punkt auf der EDSS bei einem EDSS-Wert zu Studienbeginn von $\geq 1,0$, der mindestens 12 Wochen konstant blieb oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anstieg um mindestens 1,5 Punkte auf der EDSS bei einem EDSS-Wert zu Studienbeginn von 0, der mindestens 12 Wochen konstant blieb <p>Folgende klinische Untersuchungen wurden zur Bewertung des Sicherheitsprofils von DMF erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung • Vitalzeichen • 12-Kanal-EKG • Überwachung von UE <p>Folgende labor-technische Untersuchungen wurden zur Bewertung des Sicherheitsprofils von DMF erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämatologie: Hämoglobin, Hämatokrit, Anzahl roter, weißer Blutkörperchen und Blutplättchen - Blutwerte: ALT/SGPT, AST/SGOT, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase, GGT, Harnstoff, Kreatinin, Natrium, Kalium, Chlorid, Bicarbonate, Calcium, Magnesium, Phosphat, Harnsäure und Glukose - Lipid-Profil: Cholesterin, HDL, LDL und Triglyzeride - Nebenschilddrüsen-Hormon und Vitamin D - Urin-Analysen: Farbe, pH-Wert und spezifisches Gewicht, Protein, Glukose, Blut, Ketone, Mikroskopie, β2-Mikroglobulin und Mikroalbumin - Urin-Zytologie <p>Alle Erhebungszeitpunkte wurden vorab festgelegt und dokumentiert.</p> <p>Vor der Einschreibung des ersten Patienten wurde an jedem Studienzentrum das Studienpersonal geschult bzgl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenerhebung, • Verfahren, • Tests, • Evaluationen, <p>die während der Studie durchgeführt werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>An kritischen Zeitpunkten im Studienverlauf wurden die verblindeten Studiendaten gereviewt, um die Datenqualität zu kontrollieren und ggf. ein erneutes Training der Mitarbeiter einzuleiten. Des Weiteren wurden die Reviews genutzt, um Trends zu erkennen, die ein Eingreifen erfordern (z. B. Protokolländerungen, Anpassung der stat. Analysen).</p> <p>Die Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität wurden in denjenigen Ländern eingesetzt, für die validierte Übersetzungen in der jeweiligen Landessprache vorlagen.</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte finden sich im Anschluss an diese Tabelle als Tabelle 4-Q, Tabelle 4-R und Tabelle 4-S.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit dem Biogen Idec Protokoll 109MS302, - “A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis” durchgeführt.</p> <p>Die Aufnahme der ersten Patienten in die Studie erfolgte am 16. Oktober 2006 unter Version 1 des Protokolls.</p> <p>Das Protokoll wurde nachträglich 3 mal geändert zum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 23. März 2007 • 22. Mai 2007 • 09. Januar 2008 <p>Folgende relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn wurden durchgeführt:</p> <p>1. Protokollveränderung (23. März 2007)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung körperlicher Untersuchung und Entfernung von MSFC/VFT (visual function tests, Sehtest) bei der Untersuchung von Schüben. • Ein spezielles Lipid-Laborscreening (Blutcholesterin, HDL, LDL und Triglyzerid-Level) wurde in Ergänzung zum bestehenden Blutchemie-Screening der labortechnischen Sicherheitsparametern durchgeführt • Harnzytologie wurde als laboratorischer Sicherheitsparametern hinzugefügt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anpassungen in der statistischen Analyseprozedur wurden vorgenommen (Beispiel.: die ursprüngliche Analyse-Methode wurde gegen das Cox proportional hazards model getauscht) • Sekundäre Endpunkte wurden entsprechend behördlicher Bestimmungen neu geordnet. Die tertiären Endpunkte wurden überarbeitet. Ergänzende Neuerungen bzgl. des MRT-Textes wurden vorgenommen, inklusive des Hinzufügens von Texten bzgl. MRT • Texte bzgl. der Aufnahme von kardialen UE und SUE wurden hinzugefügt <p>2. Protokollveränderung (22. Mai 2007):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Blutuntersuchungen wurden um die Parameter Kalzium, Magnesium, Phosphat, Harnsäure und Glukose erweitert • Nebenschilddrüsen-Hormone und Vitamin D wurden zu den Laborsicherheitsparametern hinzugefügt
7	Fallzahl	---
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 in die Gruppen Placebo, DMF BID, DMF TID und GA randomisiert. Es wurde angenommen, dass die jährliche Schubrate in der Placebo-Gruppe bei ca. 0,61, in der DMF-Gruppe bei ca. 0,456 liegt. Eine Fallzahl in Höhe von 308 Patienten in jeder Gruppe (DMF oder Placebo) ergäbe eine Power in Höhe von ca. 84 %, um eine Reduktion der jährlichen Schubrate nach zwei Jahren in Höhe von 25 % für DMF vs. Placebo zu identifizieren (Differenz zwischen 0,61 und 0,456). Eine Abbruchrate in Höhe von 23 % in zwei Jahren wurde angenommen. Entsprechend der Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 beinhaltete die GA-Gruppe ebenfalls 308 Patienten. Insgesamt betrug die geplante Fallzahl somit 1.232 Teilnehmer.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden für diese Studie keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Der Sponsor erstellte ein Randomisierungsschema und –Codes.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde um den Faktor „Studienzentrum“ stratifiziert.
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 Patienten wurden in die Gruppen <ul style="list-style-type: none"> • Placebo • DMF 240 mg BID • DMF 240 mg TID • GA 20 mg s.c. Injektion QD im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert. Dazu erstellte der Sponsor ein Randomisierungsschema und –Codes. Die Randomisierung wurde zentrenübergreifend durch ein zentrales Sprachsteuerungssystem (IVRS) implementiert. Bei der Randomisierung vergab das IVRS eine einmalige 6-stellige Patientenidentifikationsnummer für jeden Teilnehmer. Die ersten drei Stellen stellten das Zuordnungsmerkmal für das betreuende Studienzentrum dar, während das zweite Segment den individuellen Patienten darstellte. Der CRF (Case Report Form, Patientenerhebungsbogen) wurde mit dieser individuellen Patientenerkennungsnummer versehen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es handelt sich um eine randomisierte, doppel-blinde (nur DMF-Gruppen und Placebo) Studie. Die Randomisierung wurde zentrenübergreifend durch ein zentrales Sprachsteuerungssystem (IVRS) implementiert.
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?	a) Patienten waren verblindet (DMF-Gruppen und Placebo; GA nur verblindet für Erheber) b) diejenigen, die die Behandlung durchführten, waren verblindet (nur DMF-Gruppen und Placebo; GA nur verblindet für Erheber) c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet Um Rückschlüsse aus dem Krankheitsverlauf, dem Ansprechen auf die Medikation usw. auf die Zuteilung des Behandlungsarms des Patienten zu vermeiden, wurden Behandlung und Diagnosestellung/Verlaufskontrollen von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einander getrennten Gruppen durchgeführt. Weiterhin wurden Schübe durch ein unabhängiges Komitee bewertet, um verblindete, unverzerrte und konsistente Ergebnisse zu erhalten.</p> <p>Im Falle eines medizinischen Notfalls wurde nur die Verblindung des Studienpersonals aufgehoben.</p> <p>Die Patienten wurden angewiesen, die Studienmedikation mindestens 4 Stunden vor einer Kontrolluntersuchung einzunehmen, um eine Entblindung bzgl. der tatsächlichen Behandlung (durch Flushs) zu vermeiden.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um eine Verblindung aller Studienbeteiligten zu gewährleisten, waren Größe, Form, Farbe, Gewicht und Geschmack von Placebo und Wirkstoff gleich. Zusätzlich wurde allen Patienten (außer GA-Gruppe) die gleiche Anzahl an Kapseln (TID) verabreicht.
12	Statistische Methoden	---
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Der primäre und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden auf Basis der ITT-Population und der Per-Protokoll-Population ausgewertet. Die Endpunkte, für die eine MRT nötig war, wurden auf Basis der MRT-Population analysiert.</p> <p>Die Endpunkte wurden im Allgemeinen mittels bei MS gebräuchlichen statistischen Methoden ausgewertet (z. B. negative Binomialregression (jährliche Schubrate), Cox Proportional Hazard Modelle, Kaplan-Meier Kurven (Zeit bis zur Behinderungsprogression)).</p> <p>Der Anteil der Patienten mit einem Schub wurde über die Wahrscheinlichkeit eines Schubes aus der 2-Jahres-Überlebenskurve errechnet. Dies ermöglichte einen Vergleich der Behandlungsgruppen mit dem Cox Proportional Hazards Modell für die Zeit bis zum ersten Schub.</p> <p>Für den primären Endpunkt wurde eine sequentielle Test-Strategie unter Berücksichtigung des Fehlers 1. Art angewendet: Wenn der erste Vergleich (DMF TID vs. Placebo) statistisch signifikant ($p \leq 0,05$) war, wurde auch der zweite Vergleich (DMF BID vs. Placebo) auf einem Signifikanz-Niveau von $p \leq 0,05$ durchgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wenn der erste Vergleich statistisch nicht signifikant ($p \leq 0,05$) war, wurde auch der zweite Vergleich als nicht signifikant angenommen.</p> <p>Für sekundäre Endpunkte wurde eine sequentielle Test-Strategie unter Berücksichtigung des Fehlers 1. Art aufgrund von multiplem Testen angewendet: Die Endpunkte wurden in folgender Reihenfolge getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anzahl neuer bzw. neu vergrößerter T2-hyperintenser Läsionen mittels Gehirn-MRT (MRT-Population = Teil der Studienpopulation) 2. Anzahl neuer bzw. neu vergrößerter T1-hyperintenser Läsionen mittels Gehirn-MRT (MRT-Population = Teil der Studienpopulation) 3. Anteil der Patienten mit Schüben nach zwei Jahren 4. Behinderungsprogression nach zwei Jahren, gemessen als <ul style="list-style-type: none"> ○ Anstieg um mindestens einen Punkt auf der EDSS bei einem EDSS-Wert zu Studienbeginn von $\geq 1,0$, der mindestens 12 Wochen konstant blieb oder ○ Anstieg um mindestens 1,5 Punkte auf der EDSS bei einem EDSS-Wert zu Studienbeginn von 0, der mindestens 12 Wochen konstant blieb. <p>Wenn der erste Vergleich (DMF TID vs. Placebo) statistisch signifikant ($p \leq 0,05$) war, wurde auch der zweite Vergleich (DMF BID vs. Placebo) auf einen Signifikanz-Level von $p \leq 0,05$ durchgeführt.</p> <p>Wenn der erste Vergleich statistisch nicht signifikant ($p \leq 0,05$) war, wurde auch der zweite Vergleich als nicht signifikant angenommen.</p> <p>Wenn für einen Endpunkt in einem Studienarm keine Signifikanz erzielt wurde, wurden alle nachrangigen Endpunkte als nicht signifikant angenommen.</p> <p>Eine ähnliche sequentielle Test-Strategie wurde für den Vergleich von GA vs. Placebo verwendet.</p> <p>Tertiäre Endpunkte wurden nicht durch sequentielles Testen überprüft.</p> <p>Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurden mit einem Modellierungs-Ansatz ermittelt. Die Kovariaten der Modelle wurden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>im Vorfeld festgelegt. Alle Analysen wurden um den Faktor „Region“ adjustiert.</p> <p>Für die primären Analysen der Wirksamkeitsendpunkte (Ausnahme: Behinderungsprogression mittels EDSS) wurden Daten, die sich nach dem Wechsel der MS-Medikation ergaben, von den Analysen ausgeschlossen oder die Patientendaten wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert, sofern kein Ereignis stattfand.</p> <p>Für die EDSS-Analysen wurden Werte nach einem Wechsel der Studienmedikation dazu verwendet, vorläufige Angaben zur Behinderungsprogression zu machen, die sich vor dem Wechsel der Medikation ergaben.</p> <p>Bei MRT-, MSFC- und patientenberichteten Endpunkten sowie Ergebnissen zum Sehtest wurden fehlende Werte nach Studienbeginn fortgeschrieben.</p> <p>Sicherheitsendpunkte wurden auf Basis der Safety-Population ausgewertet.</p> <p>UE wurden nach MedDRA (Version 13.1) klassifiziert. Nur therapiebedingte unerwünschte Ereignisse wurden auf Basis des Studienarms zusammengefasst. Diese wurde definiert als unerwünschte Ereignisse, die zum Tag der Einnahme der ersten Studienmedikation oder danach auftraten oder sich verschlechterten.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen:</p> <p>Anteil Patienten mit Schüben</p> <p>Drei Sensitivitätsanalysen wurden mittels logistischer Regression durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne bekannten Schubstatus wurden als Patienten mit Schub gewertet, wenn sie die Studie oder Medikation wegen Schüben o.ä. abgebrochen oder die MS-Medikation gewechselt haben • Annahmen wie oben, nur Patienten, die die Studie vollständig durchlaufen haben, wurden berücksichtigt. • Patienten mit unbestätigten Schüben wurden als Patienten mit Schub gewertet <p>Weiterhin wurden Sensitivitätsanalysen mittels proportionalem Cox Hazard Modell durchgeführt, mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> • objektive Schübe (im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienzentrum durch den Neurologen festgestellt) mit betrachtet wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> • nur bestätigte Schübe betrachtet wurden, aber auch solche die vor und nach einem Wechsel der MS-Medikation auftraten • alle Schübe, die auf den Patientenerhebungsbögen erfasst wurden, betrachtet wurden • die Per-Protokoll-Population betrachtet wurde <p>Jährliche Schubrate</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem gleichen statistischen Modell, jedoch mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> • objektive Schübe (im Studienzentrum durch den Neurologen festgestellt) mit betrachtet wurden • bestätigte Schübe betrachtet wurden, aber auch solche, die nach einem Wechsel der MS-Medikation auftraten • alle Schübe, die auf den Patientenerhebungsbögen erfasst wurden bevor eine alternative MS-Medikation gestartet wurde, betrachtet wurden • die Per-Protokoll-Population betrachtet wurde <p>Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem gleichen statistischen Modell, jedoch mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> • Per-Protokoll-Patienten ausgewertet wurden, für die ein EDSS-Wert zu Studienbeginn vorlag • die Bestätigung der Behinderungsprogression nach 24 Wochen erfolgte (siehe separater Endpunkt unter Abschnitt 4.3.1.3.5) • die Progression der Behinderung ohne einen aufgetretenen Schub beginnen und bestätigt werden musste • in der Zeit zwischen Beginn und Bestätigung der Progression kein Schub auftreten durfte
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und	Subgruppenanalysen wurden plangemäß für

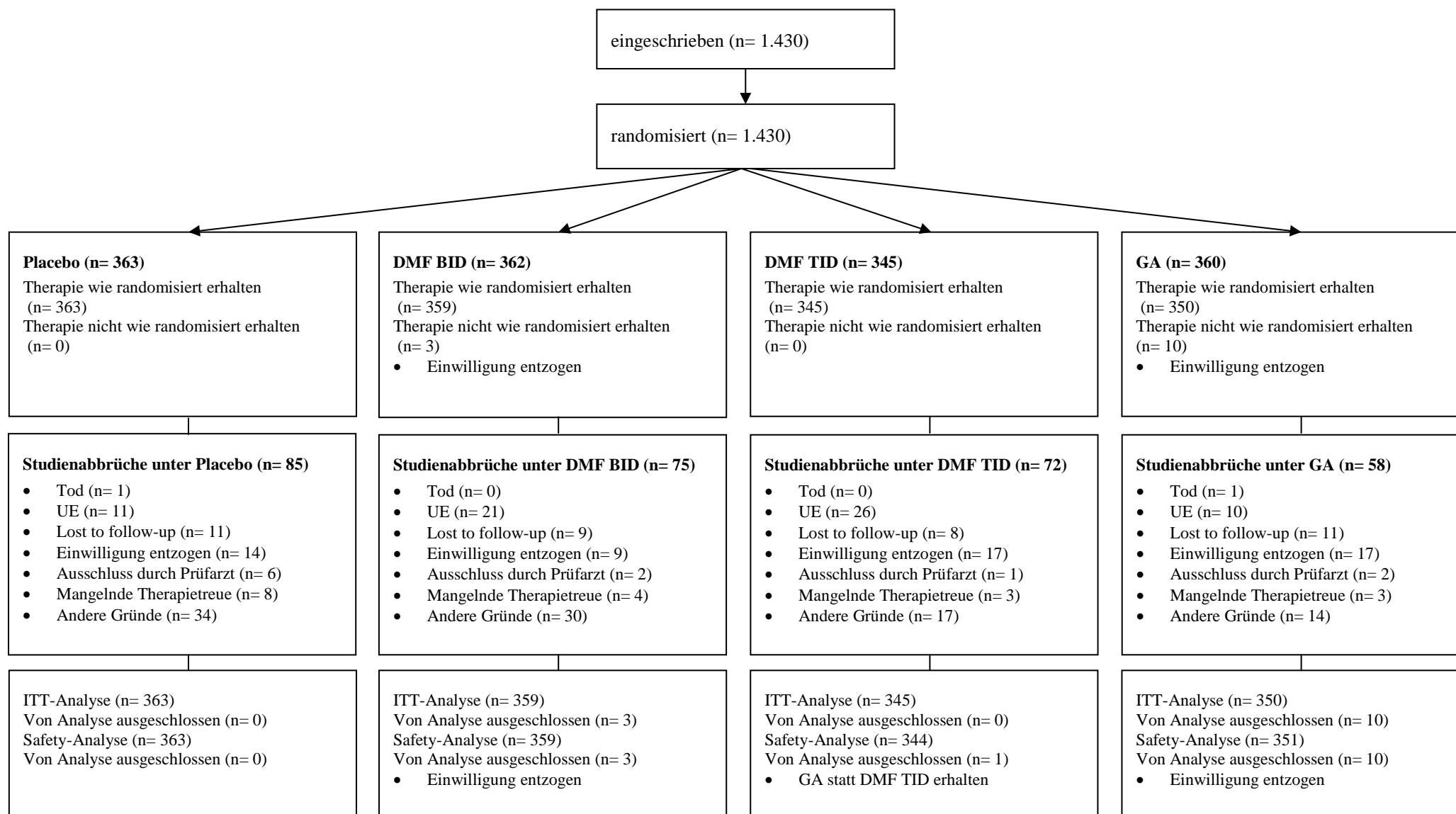
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	adjustierte Analysen	<p>den primären und sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte durchgeführt. Die prä-spezifizierten Subgruppen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EDSS zu Studienbeginn (EDSS \leq2,0 vs. EDSS $>$2,0) • Alter zu Studienbeginn (<40 vs. \geq40 Jahre) • Geschlecht • Region • Gewicht zu Studienbeginn (in Quartilen) • Anzahl der Schübe (\leq1 und \geq2) in den 12 Monaten vor Studienbeginn • McDonald-Kriterien zu Studienbeginn (1 vs. 2, 3 und 4) • Medikamentöse Vorbehandlung der MS (Ja vs. Nein) • MRT-Kohorte (Ja vs. Nein) • Gd-anreichernde Läsionen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden; nur MRT-Kohorte) • Größe der T2-hyperintensiven Läsionen zu Studienbeginn ($>$ vs. $<$ Median; nur MRT-Kohorte) <p>Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurden mit einem Modellierungs-Ansatz ermittelt. Die Kovariaten der Modelle wurden im Vorfeld festgelegt. Alle Analysen wurden um den Faktor „Region“ adjustiert.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	---
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 363 (Placebo), 362 (DMF BID), 345 DMF TID), 360 (GA), 1.430 (gesamt) randomisiert b) 363 (Placebo), 359 (DMF BID), 345 DMF TID), 350 (GA), 1.417 tatsächlich behandelt c) 363 (Placebo), 359 (DMF BID), 345 DMF TID), 350 (GA), 1.417 für primäres Zielkriterium ausgewertet
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Ausgeschlossene Patienten unter Placebo und DMF TID (n=0)</p> <p>Ausgeschlossene Patienten unter DMF BID (n=3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einwilligung entzogen <p>Ausgeschlossene Patienten unter GA</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(n=10)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einwilligung entzogen <p>Studienabbrüche unter Placebo (n= 85)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod (n=1) • UE (n=11) • Lost to follow-up (n=11) • Einwilligung entzogen (n=14) • Ausschluss durch Prüfarzt (n=6) • Mangelnde Therapietreue (n=8) • Andere Gründe (n=34) <p>Studienabbrüche unter DMF BID (n=75)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod (n=0) • UE (n=21) • Lost to follow-up (n=9) • Einwilligung entzogen (n=9) • Ausschluss durch Prüfarzt (n=2) • Mangelnde Therapietreue (n=4) • Andere Gründe (n=30) <p>Studienabbrüche unter DMF TID (n=72)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod (n=0) • UE (n=26) • Lost to follow-up (n=8) • Einwilligung entzogen (n=17) • Ausschluss durch Prüfarzt (n=1) • Mangelnde Therapietreue (n=3) • Andere Gründe (n=17) <p>Studienabbrüche unter GA (n=58)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod (n=1) • UE (n=10) • Lost to follow-up (n=11) • Einwilligung entzogen (n=17) • Ausschluss durch Prüfarzt (n=2) • Mangelnde Therapietreue (n=3) • Andere Gründe (n=14)
14	Aufnahme / Rekrutierung	---
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die verblindete Studienphase dauerte 96 Wochen. Verlaufskontrollen wurden alle vier Wochen durchgeführt und endeten mit einer Abschluss-Untersuchung in Woche 100.</p> <p>Der erste Studienteilnehmer wurde am 28 Juli 2007 behandelt, der letzte Patient erhielt die letzte Dosis der Studienmedikation am 4. August 2011. Am 24. August 2011 wurde die Studien vom letzten Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		beendet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.

a: nach CONSORT 2010.

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



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

BID = 2 mal täglich; TID = 3 mal täglich; UE = Unerwünschte Ereignisse; ITT = intention-to-treat

ITT: Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Safety: Die Safety-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Keine Angaben zur Anzahl der Patienten mit Beurteilung der Eignung

Tabelle 4-Q: Erhebungszeiträume der Endpunkte der Studie 109MS302 (Teil 1)

Tests und Erhebungen	Screening -Visite (innerhalb von 6 Wochen bis Baseline) ⁷⁰	3 praktische Tests innerhalb von 6 Wochen ⁷⁰	Baseline -Visite (Tag 1)	1. Visite (Woche 4 ± 5 Tage)	2. Visite (Woche 8 ± 5 Tage)	3. Visite (Woche 12 ± 5 Tage)	4. Visite (Woche 16 ± 5 Tage)	5. Visite (Woche 20 ± 5 Tage)	6. Visite (Woche 24 ± 5 Tage)	7. Visite (Woche 28 ± 5 Tage)	8. Visite (Woche 32 ± 5 Tage)	9. Visite (Woche 36 ± 5 Tage)	10. Visite (Woche 40 ± 5 Tage)	11. Visite (Woche 44 ± 5 Tage)	12. Visite (Woche 48 ± 5 Tage)
Körperliche Untersuchung	X		X						X						X
Vitalzeichen	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Kanal-EKG			X						X						X
Hämatologie	X		X	X	X	X			X			X			X
Blutparameter	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Lipidprofil	X		X	X	X	X	X	X	X			X			X
Parathyroidhormone, Vitamin D-Spiegel			X												X
Urinanalyse	X		X	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹
Gehirn-MRT ± Gd-Läsionen (nur Teilpopulation)	X ^{2,3}								X ³						X ³
EDSS	X		X			X			X			X			X
MSFC	X ⁵	X ⁴	X ⁶			X			X			X			X
Sehtest	X ⁵	X ⁴	X ⁶			X			X			X			X
Lebensqualität (VAS)			X			X			X			X			X
SF-36, EQ-5D			X						X						X

⁷⁰ Vorlaufphase

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

Tabelle 4-R: Erhebungszeiträume der Endpunkte der Studie109MS302 (Teil 2)

Tests und Erhebungen	13. Visite (Woche 52 ± 5 Tage)	14. Visite (Woche 56 ± 5 Tage)	15. Visite (Woche 60 ± 5 Tage)	16. Visite (Woche 64 ± 5 Tage)	17. Visite (Woche 68 ± 5 Tage)	18. Visite (Woche 72 ± 5 Tage)	19. Visite (Woche 76 ± 5 Tage)	20. Visite (Woche 80 ± 5 Tage)	21. Visite (Woche 84 ± 5 Tage)	22. Visite (Woche 88 ± 5 Tage)	23. Visite (Woche 92 ± 5 Tage)	24. Visite (Woche 96 ± 5 Tage)	25. Visite / End-Visite (Woche 100 ± 5 Tage)
Körperliche Untersuchung						X							X
Vitalzeichen	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Kanal-EKG						X						X	X
Hämatologie			X			X			X			X	X
Blutparameter	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Lipidprofil			X			X			X			X	X
Parathyroidhormone, Vitamin D-Spiegel												X	
Urinanalyse	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹
Gehirn-MRT ± Gd-Läsionen (nur Teilpopulation)												X ³	
EDSS			X			X			X			X	
MSFC			X			X			X			X	
Sehtest			X			X			X			X	
Lebensqualität (VAS)			X			X			X			X	
SF-36, EQ-5D												X	

Tabelle 4-S: Erhebungszeiträume der Endpunkte der Studie109MS302 (Teil 3)

X ¹	Urinzytologie wurde erforderlich, sobald bei einem Patienten an 2 aufeinander folgenden Visiten Hämaturie festgestellt wurde, am Ende der Studie und bei frühzeitigem Ausscheiden des Patienten. Falls die Urinzytologie zu einem positiven Befund führte, wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen.
X ²	Das MRT wurde in der Vorlauf-Phase, nach der Feststellung der Eignung des Patienten durchgeführt.
X ³	MRTs durften nicht innerhalb einer 30-tägigen Behandlung mit Sterioden erfolgen.
X ⁴	Alle 3 Komponenten des MSFC mussten innerhalb eines Tages erhoben werden. Der T25FW und der 9HPT wurden jeweils zweifach durchgeführt.
X ⁵	Der erste praktische Test konnte während der Screening-Visite durchgeführt werden, die beiden folgenden Tests mussten einen zeitlichen Abstand von mindestens 5 Tagen aufweisen.
X ⁶	Erhebung im zeitlichen Abstand von mindestens 1 Tag.

Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BECOME

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primärziel Anzahl der kombinierten aktiven Läsionen (CAL) pro Patient pro Scan Sekundärziel Anzahl neuer Läsionen und klinischer Schübe
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisiert, parallel, offen, auswerterverblindet, Phase IV Randomisierungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben *
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien - Patienten zwischen 18 und 55 Jahren - vorhandene Einwilligungserklärung - Vorliegen einer demyelinisierenden Erkrankung: entweder - RRMS nach überarbeiteten McDonald Kriterien plus Nachweis einer akuten Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch die Entwicklung eines oder mehrerer klinischer und/oder MRT –Auffälligkeiten während der vergangenen 6 Monate oder - CIS (Clinically isolated syndrome), charakteristisch für eine ZNS-Demyelinisierung (optische Neuritis oder transverse Myelitis oder Hirnstamm-Läsion) bestätigt durch Untersuchung mit Beginn innerhalb der vergangenen 6 Monate plus Nachweis einer zeitlichen und räumlichen Ausdehnung. Der Nachweis einer räumlichen Ausdehnung erforderte zwei oder mehr Hirn-Läsionen im MRT von denen mindestens eine ovoid und/oder periventrikulär sein musste. Der Nachweis einer zeitlichen Ausdehnung für akute CIS (≤ 1 Monat) erforderte ≥ 1 nicht-anreichernde Hirn-Läsion und für nicht-akute CIS (> 1 Monat) ≥ 1 anreichernde Hirn-Läsion. - EDSS von 0 bis einschließlich 5,5 an Baseline - Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine adäquate Form der Empfängnisverhütung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anwenden</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstest (Bluttest bei Screening und Urinest an Baseline) - Adäquate Funktion des Knochenmarks, der Nieren und der Leber für alle Patienten durch Laborwerte bei Screening bestätigt <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausbruch eines Schubes zwischen Screening und Tag 1 der Studie - Vorgeschichte zugrundeliegender Erkrankungen, die das ZNS betreffen oder mit den MRT-Ergebnissen oder anderen Studienuntersuchungen interferieren könnten - übliche Metallgegenstände oder Fremdkörper, die bei MRTs kontraindiziert sind - Inkompatible Größe oder Gewicht für die speziell dafür ausgelegte 3T Kopf-MRT Einheit - schwangere oder stillende Frauen - bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Gd-Chelate, Albumine, Interferone, GA oder Mannitol - unkontrollierte oder klinisch signifikante Herzerkrankung - Vorgeschichte eines instabilen medizinischen Zustandes, der als klinisch signifikant erachtet werden könnte - Unverträglichkeit oder jede Kontraindikation gegen Acetaminophen, Ibuprofen oder Steroide - Unfähigkeit die Protokollanforderungen zu erfüllen, im Ermessen des Arztes - Teilnahme an einer klinischen Prüfung innerhalb der vergangenen 6 Monate - gegenwärtige Abhängigkeit - Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür - Unfähigkeit s.c. Injektionen zu applizieren, entweder selbst oder durch einen Betreuer - medizinische, psychiatrische oder andere Zustände, die die Fähigkeit des Patienten beeinflussen könnten, die Studieninformation zu verstehen, die Einwilligung zu geben, das Studienprotokoll zu befolgen oder die Studie zu beenden - Klaustrophobie - unkontrollierte Kopfbewegungen - Behandlung mit irgendeinem Interferon oder GA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- vorangegangene Bestrahlung lymphatischer Organe des gesamten Körpers, vorangegangene Verwendung monoklonaler Antikörper (z. B. anti-CD25, anti-CD52, anti-VLA-4, anti-CD20), Mitoxantron, Cyclophosphamid, Cladribin, Azathioprin, Mycophenolat, IVIG oder Cyclosporin A</p> <p>- Kortikosteroide innerhalb von 21 Tagen vor Studienbeginn</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	2 Zentren in USA (New Jersey)
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Prüfsubstanzen</p> <p>- IFNβ-1b (Betaseron®, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Montville, NJ), 250 μg alle zwei Tage</p> <p>- GA (Copaxone®, Teva-Marion Partners, Kansas City, MO), 20 mg täglich</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Zielkriterium</p> <p>Anzahl der kombinierten aktiven Läsionen (CAL) pro Patient pro Scan (monatliche MRTs) während des ersten Jahres, einschließlich aller anreichernden und nicht-anreichernden neuen T2/*Fluid-attenuated inversion recovery“ (FLAIR) Läsionen</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl neuer Läsionen (NL) pro Patient in Jahr 1 und während Jahr 2 - Anzahl der klinischen Schübe - Anzahl der bzgl. CAL erkrankungs-freien Patienten über 2 Jahre <p>Ein Schub ist definiert als:</p> <p>Alle neuen oder sich verschlechternden Symptome, die ≥ 24 Stunden andauern und nicht durch Fieber oder eine Infektion erklärt werden können, wurden als subjektive Schübe erachtet.</p> <p>Subjektive Schübe, die durch einen verblindeten untersuchenden Neurologen bestätigt wurden, unter Verwendung entweder der „Scripps Neurological Rating Scale“ (SNRS) oder dem EDSS, wurden als objektive Schübe erachtet.</p> <p>Mindestens eine der folgenden Veränderungen im Vergleich zu Baseline war zur Bestätigung des Schubes erforderlich:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Erhöhung des Gesamt-EDSS um $\geq 0,5$ Punkte; 2) Erhöhung des EDSS- Wertes für ein System um ≥ 2 Punkte;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		3) Erhöhung des Wertes von 2 oder mehr EDSS-Systemen um ≥ 1 Punkt; 4) Erniedrigung des SNRS-Wertes um ≥ 7 Punkte. Allen Patienten, bei denen ein Schub durch einen verblindeten Neurologen bestätigt wurde, wurde eine Behandlung mit 1 g Methylprednisolon täglich für 5 Tage angeboten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe [*]
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde ausgewählt um die Überlegenheit zu zeigen, unter Annahme einer 2/3 Wahrscheinlichkeit, dass ein zufällig ausgewählter IFN β -1b behandelter Patient weniger CAL hat, als ein zufällig ausgewählter GA Patient, basierend auf vorhergehenden monatlichen Hirn-MRT-Studien. Eine Fallzahl von 40 Patienten pro Arm ergab eine 74%-ige Power bei einem zweiseitigen Test mit $\alpha = 0,05$.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Da die initiale Interimsanalyse keine Sicherheitsbedenken der Anwendung von monatlichen dreifach-Dosen Gd hervorbrachte, wurde allen Patienten in der Studie die Option angeboten, zusätzliche monatliche MRT-Scans für ein zweites Behandlungsjahr zu erhalten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe [*]
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Prüfzentrum und je nach Vorhandensein einer Anreicherung beim Screening-MRT.
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	Keine Angabe [*]
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde pro Prüfzentrum (Newark oder Teaneck) und nach Vorhandensein einer Anreicherung beim Screening-MRT durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	a) Die Patienten konnten, aufgrund der charakteristischen Injektionsreaktionen auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	IFN β -1b oder GA, nicht verblindet werden. b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, waren nicht verblindet c) Die MRT-Auswerter waren gegenüber der Behandlung verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht nötig, da die Patienten nicht verblindet waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeitsanalysen wurden nach Intent-to-treat durchgeführt. Fisher-Exact-Test wurde angewendet, um die Häufigkeiten der Baseline Charakteristika, mit den Anteilen an Patienten, deren Scans läsionsfrei blieben, zu vergleichen. Rangsummen-Tests wurden verwendet, um die Verteilung von kontinuierlichen und ordinalen Charakteristika zu vergleichen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war CAL pro Scan im ersten Jahr, mit Patient als Analyseeinheit. Die Verteilung der gezählten Endpunkt-Läsionen in den Studienarmen wurde mittels Rangsummen-Test verglichen, stratifiziert nach An- oder Abwesenheit von anreichernden Läsionen bei Screening oder Baseline unter Verwendung von „van Elteren´s modifiziertem Ridit-Score“. Die Volumina der anreichernden Läsionen wurden zusammengefasst als Gesamtvolumen der Läsionen pro Scan pro Patient und die Behandlungen wurden mittels Rangsummentest verglichen, hierbei wurden Patienten ohne Läsionen ausgeschlossen. Jede Null-Hypothese bzgl. sekundärer Endpunkte wurde mit zweiseitigem $\alpha = 0,05$ getestet, ohne Adjustierung der Alphafehler-Kumulierung. SAS statistische Software Version 9.1 wurde verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die jährliche Schubrate (ARR) wurde berechnet als Gesamtzahl an Schüben geteilt durch die Gesamtzeit in der Studie. ARR nach Behandlungsgruppen wurde verglichen unter Verwendung des Poisson Regressions-Modells. Die Zeit bis zum ersten Schub wurde verglichen unter Verwendung einer Log-Rank-Überlebensanalyse.
	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	168 Patienten gescreent a) 75 randomisiert b) 36 Patienten erhielten IFN β -1b und 39 Patienten erhielten GA c) 36 Patienten (IFN β -1b) und 39 Patienten (GA) wurden analysiert
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	IFNβ-1b Von 36 randomisierten Patienten waren 7 ohne aktuelle Verlaufskontrolle - 2 Schwangerschaften - 1 Brustkrebs - 1 Schlaganfall - 3 ohne aktuelle Verlaufskontrolle 4 haben die Behandlung abgebrochen - 1 wegen rezidivierender Hautnekrose - 3 wegen Behandlungsausschluss durch den behandelnden Neurologen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann im Januar 2003 und endete im Januar 2006.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nach 1 Jahr um 1 weiteres Jahr verlängert und nach 2 Jahren wie geplant abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

* Keine Angaben hierzu in der Publikation

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

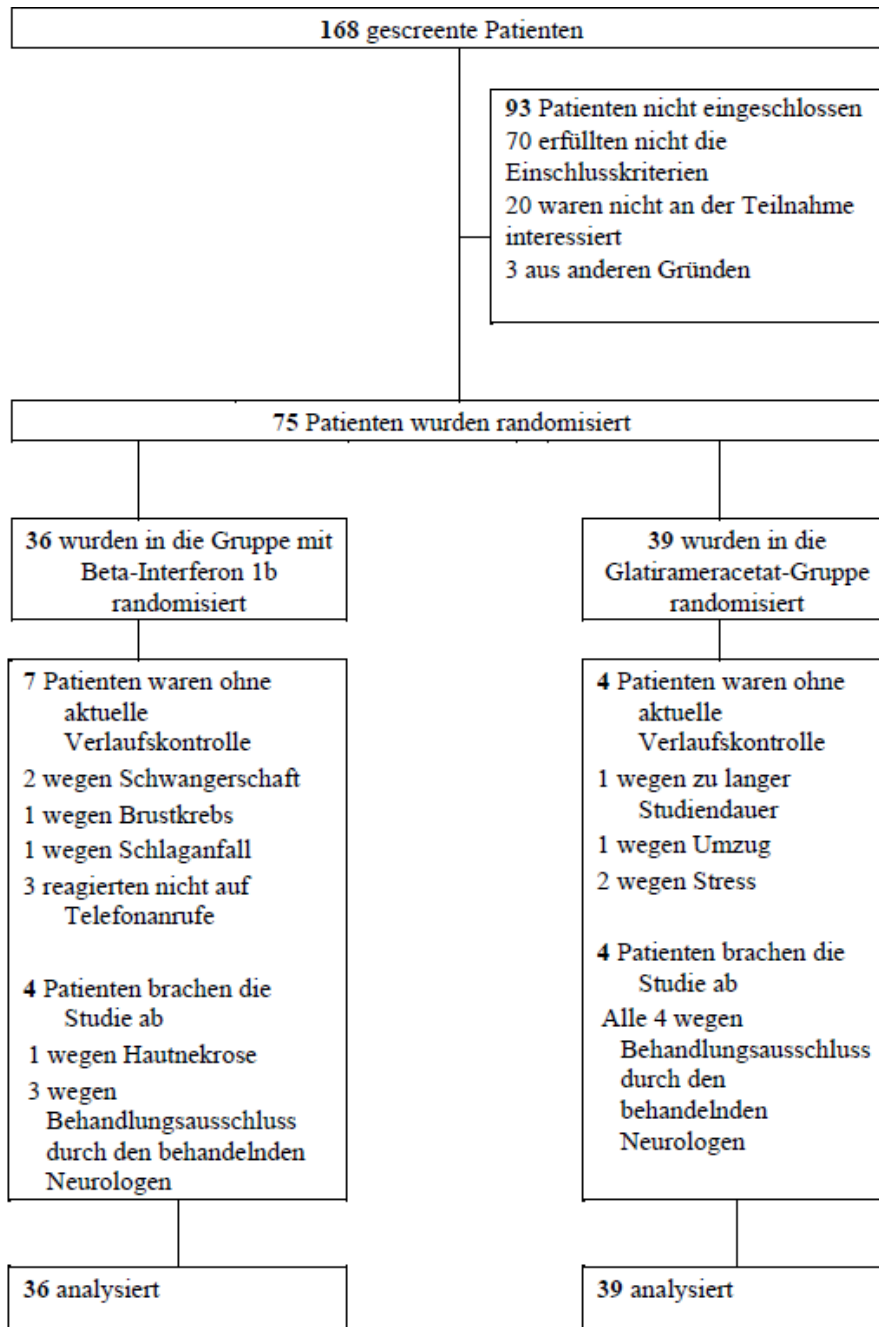


Abbildung 68: Patientenfluss in der Studie BECOME

Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BEYOND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von zwei IFN β -1b Dosierungen: - 250 μ g (Standarddosis) - 500 μ g mit GA bei der Behandlung von RRMS im Hinblick auf klinische Messungen und MRT-Messungen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase 3, prospektiv, multizentrisch, randomisiert, parallel. Doppelblind für die Interferon-Dosierung, einfachblind für die Bewertung; Randomisierungsverhältnis: 2:2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Auf Grund von zu niedrigen Ereignisraten wurde ca. 2 Jahre nach Behandlungsbeginn des ersten Patienten ein „filling of the triangle“-Design eingeführt. Damit wurden die Visiten am Prüfzentrum für die anfänglich eingeschlossenen Patienten solange fortgeführt, bis der letzte Patient den 2-Jahresendpunkt erreicht hatte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Erwachsene (18 – 55 Jahre) mit (früher) RRMS; - behandlungsnaiv; - mind. 1 Schub im letzten Jahr; - EDSS 0 – 5,0; - bei gebärfähigen Frauen: negativer Schwangerschaftstest und adäquate Kontrazeption während der Studie; Ausschlusskriterien: - Anzeichen oder Symptome, welche eine andere Erkrankung als MS vermuten lassen; - progressive MS-Formen; - Herzerkrankung; - Vorbehandlung oder Teilnahme an früheren klinischen MS-Studien; - schwere Depression; - Alkohol- oder Drogenmissbrauch;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Suizidversuch oder Suizidgedanken; - schwere oder akute Fehlfunktion der Leber, der Nieren oder des Knochenmarks; - Gamma-Globinopathie; - unkontrollierte Epilepsie; - Intoleranz, Kontraindikation oder Allergie gegenüber irgendeiner Studienmedikation; - MRT nicht durchführbar; - Verabreichung der Studienmedikation durch Patient oder Pflegekraft nicht möglich;
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	198 Zentren in 26 Ländern weltweit;
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Prüfsubstanz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 250 µg IFN β-1b, s.c. alle 2 Tage; - 500 µg IFN β-1b, s.c. alle 2 Tage; - 20 mg GA, s.c. 1 mal tgl.; <p>Alle Patienten mussten einen Autoinjektor verwenden.</p> <p><u>zur IFN β-1b-Dosierung:</u></p> <p>Dosis-Titration zur Optimierung der Verträglichkeit: Erhöhung um 0,25 ml alle 2 Wochen bis zum Erreichen der Enddosis nach 6 Wochen (Ausdehnung auf 13 Wochen möglich).</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Zielparameter: Schubrisiko (Definition <u>Schubrisiko</u>: neue oder rezidivierende neurologische Symptome mit einem Mindestabstand von 30 Tagen zum vorangehenden Ereignis und einer Dauer von mindestens 24 h).</p> <p>Sekundäre Zielparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EDSS-Progression; - Relative Veränderung im T1-hypointensen Läsionsvolumen vom Screening bis zum letzten Scan; <p>Die klinischen Zielparameter wurden vierteljährlich für die Dauer von 2 – 3,5 Jahre bestimmt.</p> <p>MRT-Messungen:</p> <p>wurden durchgeführt bei Baseline und anschließend jährlich. Es wurden T2-gewichtete und T1-gewichtete Bilder (mit und ohne DTPA) des gesamten Gehirns gemacht. T1-gewichtete und T2-gewichtete</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Läsionen wurden durch Auswerter identifiziert und das Läsionsvolumen wurde mit Hilfe einer halb-automatischen, lokalen Schwellenwert-Technik quantifiziert.</p> <p>Das normalisierte Gehirnvolumen zur Baseline wurde mit SIENAX („Structural Image Evaluation, Using Normalisation, of Atrophy: State“) beurteilt.</p> <p>Die prozentuale Änderung im longitudinalen Gehirnvolumen wurde mit SIENA („Structural Image Evaluation, Using Normalisation, of Atrophy: Rate“) beurteilt.</p> <p>Ein neurologisches Ereignis wurde nur als <u>Schub</u> erachtet, wenn es mit einem Anstieg in EDSS oder funktionalen Systemwerten assoziiert war und mit den beschriebenen Symptomen übereinstimmte.</p> <p>Zur Ermittlung der Schwere eines Schubs wurde ein Algorithmus entwickelt, welcher zwischen schweren und leichten Schüben unterschied.</p> <p>EDSS-Scores wurden erhoben bei neuen, wiederkehrenden oder sich verschlechternden neurologischen Symptomen sowie bei den geplanten Visiten.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für die Berechnung der Power wurde ein Risiko- Quotient für erneut auftretende Schübe von 0,825 für 500 µg IFN β-1b und von 1,244 für GA relativ zu 250 µg IFN β-1b bestimmt.</p> <p>Wenn mindestens 840 Patienten zu jeder IFN β-1b-Dosierung und mindestens 420 Patienten zu GA zugeordnet werden, wird eine mindestens 80%-ige Power für die Detektion von Unterschieden dieser Größenordnung zwischen den Gruppen gewährleistet.</p> <p>Die Berechnungen wurden mit der Software SAS (Version 9.1.3) durchgeführt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein unabhängiges DSMB führte Zwischenanalysen zur Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Behandlungen durch.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Gruppe zur Durchführung der Randomisierungen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	SAS-basierte Blockrandomisierung mit regionaler Stratifizierung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben*
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben*
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?	<p><u>Verblindung hinsichtlich der Zuordnung zu IFN-β-1b oder zu GA:</u></p> <p>a) Die Patienten waren nicht verblindet. b) Das behandelnde Studienpersonal war nicht verblindet.</p> <p><u>Verblindung hinsichtlich der IFN β-1b-Dosierung:</u></p> <p>a) Die Patienten waren verblindet. b) Das behandelnde Studienpersonal war verblindet.</p> <p><u>Generell:</u></p> <p>c) Die bewertenden Ärzte, die alle neurologischen Untersuchungen durchführten und die funktionalen System- und EDSS-Werte aufnahmen, waren in Bezug auf alle Behandlungsarme verblindet. Die bewertenden Ärzte waren nicht in die Behandlung des Patienten involviert und hatten keinen Zugang zu den Patientenakten oder früheren Untersuchungen. Die Patienten bedeckten ihre Injektionsstellen während der neurologischen Untersuchung und diskutierten keine unerwünschten Ereignisse mit dem bewertenden Arzt.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p><u>IFN β-1b-Dosierungen:</u></p> <p>identisches Aussehen, Verpackung und Kennzeichnung der zwei Medikationsdosierungen;</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Schub-Risiko:</p> <p>Andersen-Gill Model für die Dauer bis zum erneuten Auftreten des Ereignisses (inkl. Korrektur für die Zwischenabhängigkeit multipler Ereignisse)</p> <p>Unterstützende Schub-basierte Ziele:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Dauer bis zum ersten Schub: zu Cox proportionales Risiko-Modell;</p> <p>- Anteil der für 2 Jahre schubfreien Patienten: Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>- Jährliche Schub-Rate: Risiko-Quotient, abgeleitet von einer generalisierten linearen Poisson-Regression</p> <p>MRT-Variablen: (z. B. Entwicklung neuer T2-Läsionen, relative Änderung in T2-Läsionsvolumen, Änderung im Gehirnvolumen, Änderung im Volumen und Anzahl Gd-anreichernder Läsionen)</p> <p>Beurteilung durch ein nichtparametrisches Regressionsmodell mit Baseline-Scan als eine Kovariate.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Zur Bewertung der Robustheit der Behandlungen in Bezug auf das Schub-Risiko wurden vordefinierte Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese beinhalteten Stratifizierungen nach Altersmedian (Jahre), Geschlecht, Median der Krankheitsdauer (Jahre), geographische Region, Baseline EDSS Wert (≤ 2 oder > 2), Anzahl der Schübe im Jahr vor dem Einschluss (1, 2 oder mehr), Gd-anreichernde Läsionen beim Screening, Median des T2-Läsionsvolumens beim Screening und diagnostische Kategorien (1, 2 oder mehr Schübe mit einer oder mehr klinischen Läsionen).</p> <p><u>Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse und schwerer unerwünschter Ereignisse:</u> Zusammenfassende Statistik (z. B. Anzahl und Mittelwert) und Analyse mit Fisher`s Exact-Test.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) 2244 Patienten wurden randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 899 zur IFN-β-1b 500 μg Gruppe - 897 zur IFN-β-1b 250 μg Gruppe - 448 zur GA 20 mg Gruppe <p>b) 2220 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der geplanten Behandlung</p> <p>c) mindestens 1884 Patienten, die die Studie vollständig beendet haben, wurden analysiert;</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2096 Patienten wurden in die letzte verfüGBAre Scan- Analyse eingeschlossen; sonst keine weiteren Angaben *</p> <p>IFN β-1b (250 μg, s.c. alle 2 Tage):</p> <p>a) 897 Patienten;</p> <p>b) 888 Patienten;</p> <p>c) Analyse per Protokoll, 784 Patienten haben die Studie vollständig abgeschlossen, sonst keine weiteren Angaben *;</p> <p>IFN β-1b (500 μg, s.c. alle 2 Tage):</p> <p>a) 899 Patienten;</p> <p>b) 887 Patienten;</p> <p>c) Analyse per Protokoll, 726 Patienten haben die Studie vollständig abgeschlossen, sonst keine weiteren Angaben *;</p> <p>GA (20 mg, s.c. 1 mal tgl.):</p> <p>a) 448 Patienten;</p> <p>b) 445 Patienten;</p> <p>c) Analyse per Protokoll, 374 Patienten haben die Studie vollständig abgeschlossen, sonst keine weiteren Angaben *;</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>IFN β-1a (250 μg, s.c. alle 2 Tage):</p> <p>Abbrüche insgesamt: n = 104</p> <p>10 wegen Behandlungswechsel</p> <p>38 wegen Zurückziehens des Einverständnisses</p> <p>3 wegen Protokollverletzungen</p> <p>13 wegen unerwünschter Ereignisse</p> <p>12 ohne aktuelle Verlaufskontrolle</p> <p>1 wegen Schwangerschaft</p> <p>27 aus anderen Gründen</p> <p>IFN β-1a (500 μg, s.c. alle 2 Tage):</p> <p>Abbrüche insgesamt: n = 161</p> <p>12 wegen Behandlungswechsel</p> <p>53 wegen Zurückziehens des Einverständnisses</p> <p>2 wegen Protokollverletzungen</p> <p>20 wegen unerwünschter Ereignisse</p> <p>3 wegen Tod</p> <p>20 ohne aktuelle Verlaufskontrolle</p> <p>3 wegen Schwangerschaft</p> <p>48 aus anderen Gründen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		GA (20 mg, s.c. 1 mal tgl.): Abbrüche insgesamt: n = 71 5 wegen Behandlungswechsel 18 wegen Zurückziehens des Einverständnisses 2 wegen Protokollverletzungen 8 wegen unerwünschter Ereignisse 1 wegen Tod 12 ohne aktuelle Verlaufskontrolle 1 wegen Schwangerschaft 24 aus anderen Gründen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening: November 2003 – Juni 2005. Die Studie wurde im August 2007 beendet. Eine Nachbeobachtung erfolgte mindestens für 2 Jahre.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

* Keine Angaben hierzu in der Publikation

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

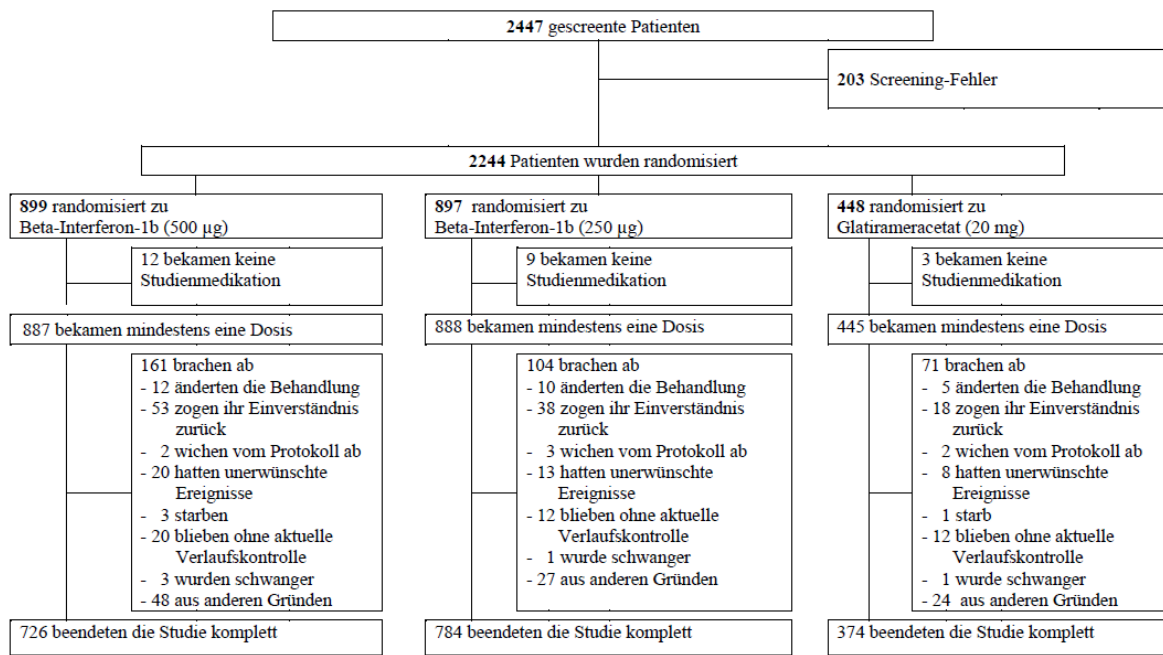


Abbildung 69: Patientenfluss in der Studie BEYOND

Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bornstein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primärziel: Anteil schubfreier Patienten Sekundärziele: Schubhäufigkeit, Veränderung des Behinderungsgrades (Kurtzke Score) zur Baseline, Zeitspanne bis Verschlechterung.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Pilotstudie, doppelblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert. Matched-Pair-Randomisierungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. diagnostizierte MS 2. Alter zwischen 20-35 Jahre 3. überdurchschnittliche Schubrate von mindestens zwei diagnostizierten und dokumentierten Schüben innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn. 4. Kurtzke (EDSS) - Skala 0-6 5. Emotional stabil laut psychosozialem Gutachten. Ausschlusskriterien*: 932 Fragebögen von Freiwilligen wurden ausgewertet, von diesen wurden 140 näher neurologisch und psychosozial untersucht. 90 Patienten wurden ausgeschlossen wegen folgenden Gründen: 23 Alter 21 zu wenig Schübe im Vorfeld 19 fehlende Dokumentation 15 psychosozial unpassend 8 Übergang zur chronischen Form 3 Distanz zur Klinik 1 Schwangerschaft
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	USA (1 Zentrum)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Prüfsubstanz: COP 1(GA) in bakteriostatischer Kochsalzlösung (20 mg/ml) Kontrollsubstanz:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kochsalzlösung (1 ml)</p> <p>Beide Substanzen liegen in Ampullenform vor und sind bis zum Gebrauch bei -20° C eingefroren.</p> <p>Jeder Patient bekommt eine Monatspackung mit 32 Ampullen.</p> <p>Nach Auftauen der Tagesration selbstständige Injektion durch Patient (nach entsprechender Schulung).</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium: Anteil der schubfreien Patienten</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: Schubhäufigkeit; Veränderungen des Behinderungsgrades (Kurtzke (EDSS) - Skala), auf Baseline bezogen; Zeitspanne bis Verschlechterung.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Pilotstudie, keine Angaben zur Bestimmung der Fallzahlen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	N/A
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben*
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Es wurden Matched-Pairs aufgrund folgender Angaben gebildet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht - Anzahl der Schübe innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn - Grad der Behinderung nach Kurtzke- Skala: die 3 Strata 0-2, 3-4 und 5-6 <p>Die Randomisierungs-Zuweisung des ersten Patienten eines Paares bestimmte die des zweiten.</p>
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	<p>Randomisierung 1:1 für jedes Matched-Pair durch unverblindetes Zentrumspersonal.</p> <p>Dieses war unter Anleitung eines Statistikers für die verblindete Kennzeichnung der Medikation verantwortlich.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die	Patienten wurden nach Stratifizierung einem Matched-Pair zugewiesen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung 1:1 für jedes Matched-Pair durch unverblindetes Zentrumspersonal.
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?	<p>a) Die Patienten waren verblindet.</p> <p>b) Zentrumspersonal, das für die Zubereitung, Kennzeichnung und Verteilung der Ampullen verantwortlich war, war unter Anleitung des für die Randomisierung der Patienten verantwortlichen Statistikers unverblindet.</p> <p>c) Der Neurologe, der neurologische Untersuchungen und Status-Befunde erhob, war verblindet.</p> <p>Sämtliche Diskussionen über Nebenwirkungen o.ä. zwischen Patient und untersuchendem Neurologen wurden vermieden. Die Patienten meldeten diese nur dem unverblindeten Studienkoordinator.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angabe
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Matched-Pairs-Analyse hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurde nach McNemar getestet.</p> <p>Ein zweiseitiger exakter Fischer-Test wurde bei den 2:2 Kontingenztabelle, der Chi-Quadrat-Test für die 2:3 Kontingenztabelle zur Schubhäufigkeit angewandt.</p> <p>Kurven zur Darstellung der Dauer bis zur Progression (definiert als Anstieg der Kurztk-Skala um mindestens einen Punkt und für mindestens 3 Monate anhaltend) wurden mit Life-Table-Methoden errechnet.</p> <p>Ein Log-Rank-Test wurde zum Vergleich der Überlebenskurven für jede Behandlungsgruppe durchgeführt, ebenso zum festen Zeitpunkt nach 24 Monate.</p> <p>Multiple logistische Regressionsanalysen wurden für die Auswirkungen auf das Behandlungsergebnis in Bezug auf Geschlecht, Erkrankungsdauer, vorangegangene Schubraten, Behinderungsgrad bei Studieneintritt und verschiedene Kombinationen dieser Variablen durchgeführt.</p> <p>Die ODDs Ratio wurde aus den Regressionskoeffizienten bestimmt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Geplante Subgruppenanalysen bzgl. des Behinderungsgrades.</p> <p>Baseline-Charakteristika der Studienpopulation wurden mittels eines</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zweiseitigen t-Tests für stetige Variablen und eines Chi-Quadrat-Tests mit Yates-Korrekturen für diskrete Variablen durchgeführt. Unterschiede in den Nebenwirkungen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test bewertet.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 50 Patienten wurden randomisiert, 48 wurden 24 Matched-Pairs zugewiesen, 2 Patienten wurden jeweils einer Behandlungsgruppe zugewiesen. b) 50 Patienten erhielten die Behandlung.* c) 22 Matched-Pairs plus 4 Patienten in unpaariger Analyse.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Placebo-Gruppe: 2 Patienten wurden wegen unbrauchbaren Daten ausgeschlossen. Für den Abbruch der Studie waren psychologische Gründe ausschlaggebend.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben *
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

* Keine Angaben hierzu in der Publikation

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

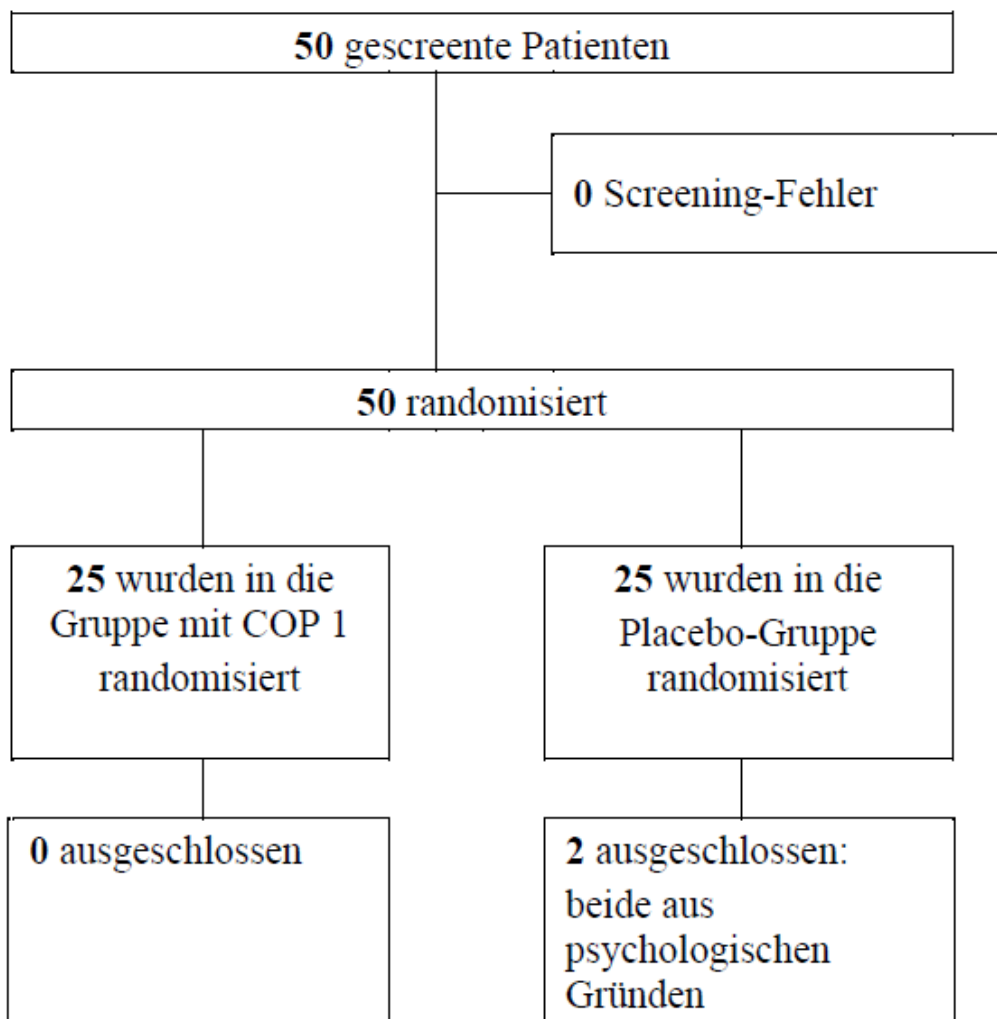


Abbildung 70: Patientenfluss in der Studie Bornstein

Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Calabrese

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Fragestellung: Wie hoch sind die Effekte von krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen auf die Entwicklung von kortikalen Läsionen und kortikaler Atrophie im Vergleich zur Nichtbehandlung bei Patienten mit RRMS ?</p> <p>Hypothese: Abnahme der Entwicklung von kortikalen Läsionen und kortikaler Atrophie aufgrund einer Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen wie INF beta-1a (s.c. oder i.m.) oder GA.</p> <p>Primärziel: Bestimmung des Anteils der Patienten, die ≥ 1 neue kortikale Läsion entwickeln - nach 12 Monaten - nach 24 Monaten</p> <p>Sekundärziele: - neue T2-WM-Läsionen nach 2 Jahren - neue T1 Gd-enhancing Läsionen nach 2 Jahren - Prozentsatz der Volumenabnahme der grauen Substanz nach 2 Jahren - annualisierte Rückfall-Rate - Änderung EDSS</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Prospektive Phase-4-Studie; Randomisierung 1:1:1 zu den Gruppen INF beta-1a s.c. 44 µg 3 mal wöchentlich, INF beta-1a i.m. 30 µg 1 mal wöchentlich oder GA 20 µg 1 mal täglich; Vergleichsgruppe von 50 Patienten ohne Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen aus verschiedenen Gründen, wie relativ benigner Verlauf (geringe Rückfallrate, geringe Läsionenzahl im MRT), Nadelphobie, weibliche Patienten in der Schwangerschaft oder mit Kinderwunsch sowie wegen Abbruchs eines vorhergehenden Therapieversuches mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen aufgrund von persistierenden unerwünschten Wirkungen oder geringer Adhärenz (in diesem Fall 3-monatige Auswaschphase vor Studieneintritt)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien) mit	k.A.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnose einer RRMS nach den McDonald/Polman-Kriterien für MS - Alter 18-55 Jahre - EDSS Score \leq 5,0 - schriftliche Zustimmung (informed consent) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Monozentrische Studie
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>IFN beta-1a-s.c.-Gruppe: S.c. verabreichtes IFN beta-1a (Rebif, Merck Serono, Geneva, Switzerland), 44 µg 3 mal wöchentlich</p> <p>IFN beta-1a-i.m.-Gruppe: i.m. verabreichtes IFN beta-1a (Avonex, Biogen Idec, Cambridge, MA, USA), 30 µg 1 mal wöchentlich</p> <p>GA-Gruppe: GA (Copaxone, Teva Pharmaceutical Industries, Petach Tikva, Israel), 20 µg 1 mal täglich</p> <p>Nichtbehandelte Gruppe: Keine Intervention</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärziel:</p> <p>Bestimmung des Anteils der Patienten, die \geq1 neue kortikale Läsion entwickeln</p> <ul style="list-style-type: none"> - nach 12 Monaten - nach 24 Monaten <p>Sekundärziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - neue T2-WM-Läsionen nach 2 Jahren - neue T1 Gd-enhancing Läsionen nach 2 Jahren - Prozentsatz der Volumenabnahme der grauen Substanz nach 2 Jahren - annualisierte Rückfall-Rate - Änderung EDSS <p>MRT-Scans:</p> <p>zu Studienbeginn, nach 12 Monaten, nach 24 Monaten</p> <p>Es wurde ein 1.5 T scanner (Achieva, Philips</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Medical Systems, Best, Niederlande) mit 33 mT/m Powergradient und 16-channel Kopfspule eingesetzt. Es wurden keine wesentlichen Hardware-Upgrades des Scanner während der Studie vorgenommen und zweimonatige Qualitätssicherungsmaßnahmen durchgeführt, um die Messstabilität zu gewährleisten.</p> <p>Folgende Aufnahmen wurden für alle Patienten erstellt:</p> <p>(1) Double-inversion recovery (DIR): repetition time (TR)=15,631 ms; echo time (TE)=25 ms; inversion time (TI)=3400 ms; delay=325 ms; echo train length (ETL)=17; 50 contiguous axial slices with thickness=3 mm; matrix size=130x256; und field of view (FOV)=250x200mm²;</p> <p>(2) fast fluid attenuated inversion recovery (FLAIR): TR=10,000ms; TE=120 ms; TI=2500ms; ETL=23; 50 contiguous axial slices with thickness=3.0 mm; matrix size=172x288; und FOV=250x200mm²;</p> <p>(3) three-dimensional (3D) fast field echo (FFE) sequence: 120 contiguous axial slices with the offcentre positioned on zero, TR=25 ms; TE=4.6 ms; flip angle=30°; slice thickness=1.2 mm; matrix=256x256; und FOV=250x250mm²;</p> <p>(4) postcontrast T1-weighted spin echo: TR=618 ms; TE=10 ms; flip angle 90°; 20 contiguous axial slices with thickness=5.5 mm; matrix size=224x256; und FOV=230x230mm²; 5 min nach i.v. Administration von Gd-EDTA (0.1 mMol/kg).</p> <p>Sorgfältige Positionierung der Patienten nach den Guidelines for serial MRI studies of MS. Alle Aufnahmen wurden in einem einzigen Zentrum durchgeführt.</p> <p>Alle Aufnahmen wurden im Konsens von zwei erfahrenden Betrachtern beurteilt, die hinsichtlich der Identität des Patienten und der Art der Behandlung verblindet waren. Die Änderung der Anzahl der kortikalen Läsionen, der T2-WM-LV, der GMF und des prozentualen Anteils des GM-Volumens wurden bezogen auf den Zeitpunkt des Studienbeginns und nach 24 Monaten berechnet. Die Anzahl der Gd-encancing lesions wurde anhand post-contrast Gd-enhanced T1-weighted images beurteilt.</p> <p>EDSS Score Erhebung: zu Studienbeginn, nach 12 Monaten, nach 24</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Monaten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k.A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Power-Kalkulation ergab, dass in jedem Arm mindestens 37 Patienten benötigt werden, um über einen Zeitraum von 2 Jahren signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit INF beta-1a s.c., INF beta-1a i.m. und GA zu erkennen. Es gingen die Daten einer größeren Anzahl von Patienten in die Analysen ein.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Bestimmung des Anteils der Patienten, die ≥ 1 neue kortikale Läsion entwickeln,-nach 12 Monaten, EDSS Score nach 12 Monaten
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte randomisierte Zuteilungsfolge zu den 3 Behandlungsgruppen
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	k.A.
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	k.A.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k.A.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle MRT-Aufnahmen wurden im Konsens von zwei erfahrenden Betrachtern beurteilt, die hinsichtlich der Identität des Patienten und der Art der Behandlung verblindet waren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k.A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Unterschiede zwischen den Gruppen wurden durch Varianzanalyse bewertet sowie durch Tukey-Test für multiples Testen. Mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde der Effekt der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		krankheitsmodifizierenden Wirkstoffe auf den Prozentsatz der Patienten, die neue kortikale Läsionen entwickeln, im Vergleich zu unbehandelten Patienten getestet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k.A.
-	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	215 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. 165 Patienten wurden in die drei Behandlungsgruppen mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen randomisiert, in jede Behandlungsgruppe 55 Patienten. 141 der randomisierten Patienten konnten bis zum 2-Jahres-Follow-Up verfolgt werden (46 INF beta-1a-s.c.-Gruppe, 47 INF beta-1a-i.m.-Gruppe, 48 GA-Gruppe), 24 randomisierte Patienten (14,5 %) gingen vorher verloren. In die Analyse zum Studienende gingen daher die Daten von 141 bis zum Ende nach 2 Jahren behandelten Patienten ein und die aller 50 unbehandelten Patienten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	INF beta-1a-s.c.-Gruppe: 9 randomisierte Patienten verloren INF beta-1a-i.m.-Gruppe: 8 randomisierte Patienten verloren GA-Gruppe: 7 randomisierte Patienten verloren Unbehandelte Gruppe: 0 randomisierte Patienten verloren
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten: 01.01.2007 bis 30.06.2008 Studienzeitraum: 2 Jahre Nachbeobachtung: k.A.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Ende nach 2 Jahren, wie laut Studienprotokoll geplant
a: nach CONSORT 2010.		

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

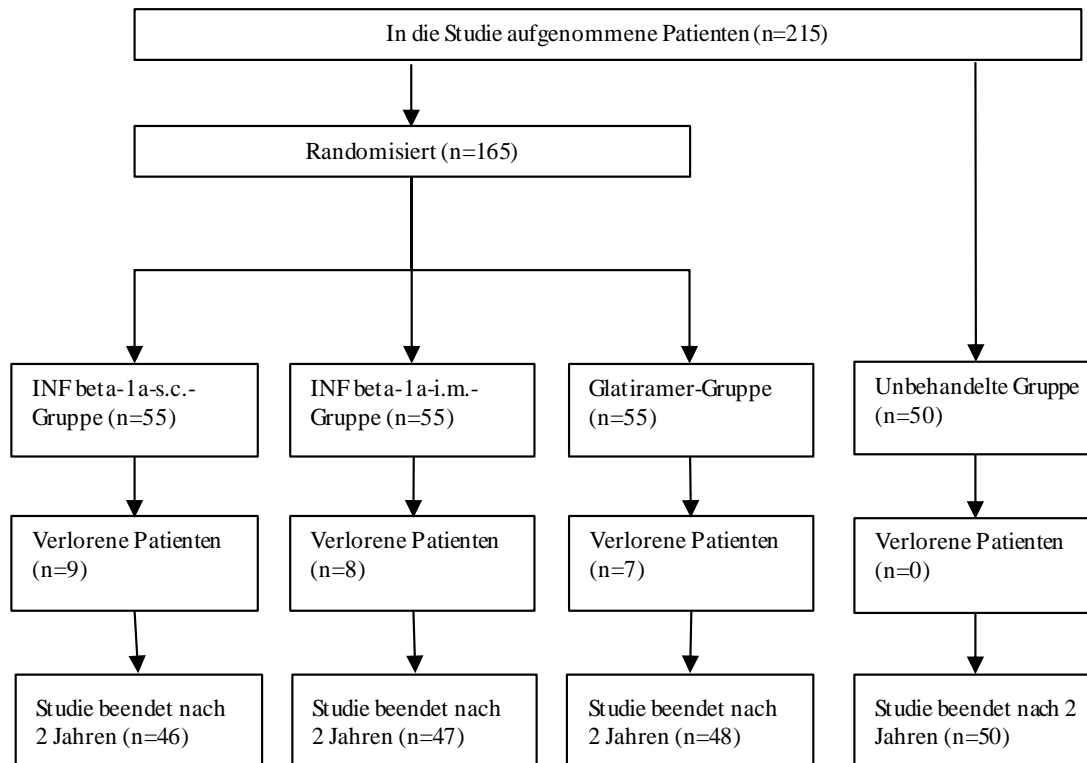


Abbildung 71: Patientenfluss in der Studie Calabrese

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Copolymer 1 MS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Grundhypothese: Bestätigung der Schlussfolgerungen der Pilotstudie von Bornstein et al. (1987).</p> <p>Primärziel: Vergleich der mittleren Schubhäufigkeiten bei Patienten mit RRMS nach zweijähriger Behandlung mit GA (20 mg; s.c. tgl.) oder passendem Placebo.</p> <p>Sekundärziele: Vergleich der beiden Behandlungsgruppen von Randomisierung bis Studienende:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten ohne Schübe; - Zeit bis zum Auftreten des ersten Schubs nach Behandlungsbeginn; - Patientenanteil mit anhaltender Progression; - Mittlere Veränderungen in EDSS und im Ambulation- Index.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektiv, doppelblind, randomisiert, Placebo- kontrolliert, parallel. Randomisierungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben *
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klinisch eindeutige oder durch Laborparameter abgesicherte MS-Diagnose - Männer und Frauen (18-45 Jahre) - EDSS-Score 0 - 5,0 - Mindestens zwei eindeutig diagnostizierte und dokumentierte Schübe innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studienbeginn - Der erste Schub mind. ein Jahr vor Einschluss - 30 Tage vor Randomisierung neurologisch stabil und ohne Kortikosteroidbehandlung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorherige Behandlung mit GA - Vorherige immunsupprimierende zytotoxische Chemotherapie (z. B. Azathioprin, Cyclophosphamid oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ciclosporin) - Vorherige Bestrahlung von Lymphorganen - Schwangere oder stillende Frauen - Insulin-abhängige Diabetes Mellitus - Positive HIV oder HTLV-I Serologie - Hinweise auf Lyme-Krankheit (Borreliose) - Bedarf einer Behandlung mit ASS oder NSAIDs im Verlauf der Studie - Keine Anwendung adäquater Kontrazeptionsmethoden (Frauen)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	USA, 11 Zentren (Universitätskliniken mit MS-Zentren) unter Leitung der Universität von Maryland.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Prüfsubstanz: GA (Copolymer 1/Copaxone) Lyophilisat und steriles Wasser als Lösungsmittel 20 mg s.c. 1 mal tgl. Kontrollsubstanz: Placebo Lyophilisat und steriles Wasser als Lösungsmittel Die Patienten erhielten je einen Vorrat für einen Monat und zu Beginn der Studie eine detaillierte Einführung in Rekonstitution und s.c. Eigenapplikation.
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	Primärziel: Anzahl Schübe nach zweijähriger Behandlung mit GA (20 mg; s.c. tgl.) oder passendem Placebo. Schub: Auftreten oder erneutes Auftreten einer oder mehrerer neurologischer Auffälligkeiten für mindestens 48 Stunden und zuvor eine mindestens 30-tägige Phase mit relativ stabilem oder sich verbesserndem neurologischen Status. Eine Bestätigung des Schubs erfolgte nur bei gleichzeitiger objektiver Verschlechterung des Befindens (z. B. EDSS). Sekundärziele: Vergleich der beiden Behandlungsgruppen von Randomisierung bis Studienende: - Anteil der Patienten ohne Schübe; - Zeit bis zum Auftreten des ersten Schubs nach Behandlungsbeginn; - Patientenanteil mit anhaltender Progression; - Mittlere Veränderungen in EDSS und im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ambulation-Index. Vierteljährliche neurologische Untersuchung (verblindete Neurologen und Studienschwestern), ständige Erfassung von Schüben
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben *
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben *
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Vierteljährliche Sitzungen eines verblindeten, unabhängigen Safety Monitoring Komitees (zwei Neurologen, ein Pharmakologe, ein Statistiker und ein Patientenvertreter [National MS Society]) zur Beurteilung der Sicherheitsaspekte.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben *
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben *
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	Zentralisiertes Randomisierungsschema.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden in den Zentren von den jeweiligen Prüfarzten in die Studie aufgenommen und mittels einer zentralisierten Randomisierungsliste einem Behandlungsarm zugeordnet.
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?	a) Die Patienten waren verblindet. b) Das für die Ausgabe der Medikation, Erfassung von Begleittherapien und die Entnahme von Blut- und Urinproben zuständige Zentrumspersonal war verblindet. c) Für die Erfassung der neurologischen Befunde kam vierteljährlich ein „Zwei-Neurologen-Protokoll“ zur Anwendung: ein Neurologe erfasste den objektiven neurologischen Zustand ohne Diskussion von Nebenwirkungen oder Symptomen, ein zweiter Neurologe erfasste die Symptome und AEs und beurteilte die Notwendigkeit zur Steroidbehandlung bei Schüben; beide Neurologen waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben *

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärziel: ANCOVA mit Tests für Wechselwirkungen zwischen Studienmedikament und Zentren</p> <p>Sekundärziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl Patienten ohne Schübe: Logistische Regressionsanalyse - Zeit bis zum Auftreten des ersten Schubs nach Behandlungsbeginn: Weibull-Regression - Patientenanteil mit anhaltender Progression: logistische Regression - Veränderungen in EDSS und Ambulation-Index: ANCOVA mit Messwiederholungen (repeated- measured ANCOVA)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Primärziel: Einteilung in vordefinierte Gruppen: Geschlecht, Erkrankungszeit, Schubhäufigkeit in den zwei Jahren vor Einschluss und EDSS bei Baseline (0-2, 2-4, >4).</p>
-	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	<p>GA:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 125 Patienten b) 125 Patienten erhielten GA, 106 davon „per protocol“ mindestens 24 Monate lang c) 125 Patienten („intent-to-treat“-Kohorte) <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 126 Patienten b) 126 Patienten erhielten Placebo, 109 davon „per protocol“ mindestens 24 Monate lang c) 126 Patienten („intent-to-treat“-Kohorte)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>GA:</p> <p>Abbrüche insgesamt: n = 19</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 Patientinnen wegen Schwangerschaft 1 Patient: MS-Progression 2 Patienten: auftreten eines SAE 3 Patienten: Rücknahme der Einwilligung wegen AE <p>Placebo:</p> <p>Abbrüche insgesamt: n = 17</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 Patienten: fehlende Compliance zum Prüfplan 1 Patient: Rücknahme der Einwilligung wegen AE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ansonsten keine Informationen vorhanden.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Patienten wurden von Oktober 1991 bis Mai 1992 eingeschlossen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

* Keine Angaben hierzu in der Publikation

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

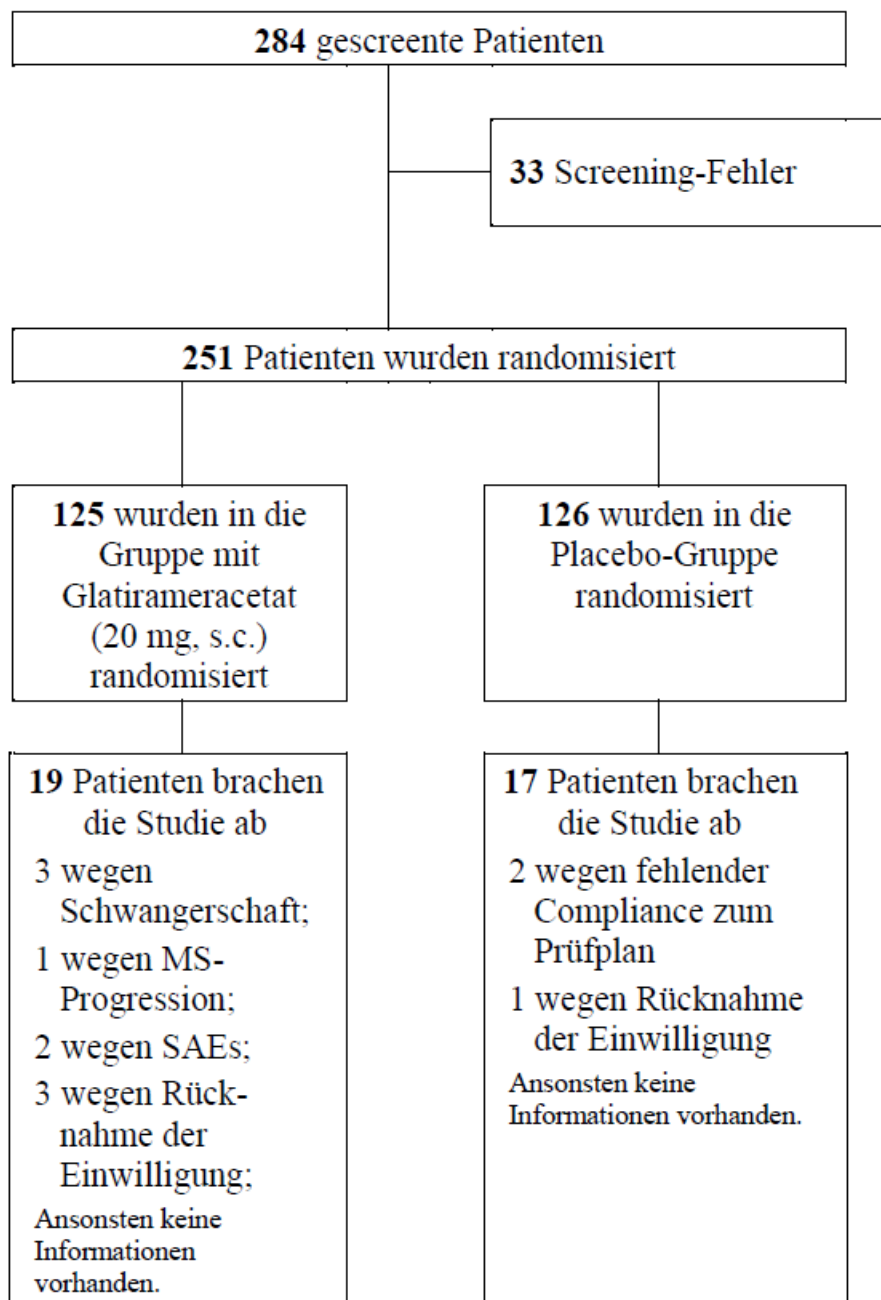


Abbildung 72: Patientenfluss in der Studie Copolymer 1 MS

Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Etemadifar

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der relativen Wirksamkeiten von Betaferon, Avonex und Rebif in der Behandlung von RRMS. Primärziel: Bewertung der relativen Wirksamkeiten der drei Interferon-Produkte unter Verwendung der klinischen Standard-Dosierungen im Hinblick auf klinische Schübe und EDSS.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einfachblind (auswerterverblindet), randomisiert, parallel Randomisierungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Männer und Frauen (15-50 Jahre) 2. Klinisch und labortechnisch nachgewiesene RRMS 3. Mindestens 2 vom Neurologen dokumentiert Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn 4. EDSS ≤ 5 Ausschlusskriterien: 1. Schwere Allergie oder anaphylaktische Reaktion auf Interferon oder anderen Bestandteilen der Medikation. 2. Keine Anzeichen von neurologischen, psychiatrischen, kardiologischen, endokrinologischen, hämatologischen, hepatischen, renalen Erkrankungen. 3. Keine Anzeichen von bestehenden Krebserkrankungen, Auto-Immun-Erkrankungen oder anderen chronischen Erkrankungen. 4. Keine Anzeichen von unkontrollierten Krampfanfällen, Suizidgedanken oder Episoden schwerer Depression in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn. 5. Schwangere oder stillende Frauen. Gebärfähige Frauen müssen eine klinisch akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	2 Zentren im Iran
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Prüfsubstanzen: <ul style="list-style-type: none"> • Betaferon (IFN-β-1b, 250 µg s.c., alle 2 Tage) • Avonex (IFN-β-1a 30 µg, i.m., 1 mal pro Woche) • Rebif (IFN-β-1a 44 µg, s.c. 3 mal pro Woche) Alle Patienten verabreichten sich die Medikation selbst.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielkriterien: Anzahl der Schübe; EDSS-Veränderungen; Akuter Schub ist definiert als das Auftreten eines neuen neurologischen Symptoms oder die ernste Verschlimmerung eines vorbestehenden Symptoms, das mindestens 24 Stunden anhält und eine Verschlechterung des EDSS um einen Punkt nach sich zieht. Die Patienten wurden im Monat 6, 12 und 24 nach Therapiestart durch einen qualifizierten Neurologen auf Nebenwirkungen und Compliance bewertet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben *
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt. *
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben *
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben *
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	Keine Angaben *
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte	Keine Angaben *

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Patienten waren nicht verblindet. b) Die Patienten verabreichten sich die Medikation selbst. c) Die Ärzte, die die Beurteilungen vornahmen, waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht nötig, da die Patienten unverblindet waren und sich die Medikation selbst verabreichten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für Vergleiche zwischen den 3 Behandlungsgruppen wurde die univariate Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Zum zeitlichen Verlauf wurde die Varianzanalyse (ANOVA) mit wiederholten Messungen angewandt. Für Vergleiche zu den verschiedenen Zeitpunkten innerhalb jeder Gruppe wurde der paarweise Student t-Test angewandt. Prozentuale Vergleiche wurden mit dem Chi-Quadrat oder exakten Fischer-Test getestet. Alle statistischen Tests waren zweiseitig. Die Analysen wurden auf einem PC mit Hilfe der SPSS-Analyse-Software für Windows durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Betaferon (IFN-β-1b, 250 µg, s.c.) a) 30 Patienten b) 30 Patienten c) 30 Patienten Avonex (IFN-β-1a, 30 µg, i.m.) a) 30 Patienten b) 30 Patienten c) 30 Patienten Rebif (IFN-β-1a, 44 µg, s.c.) a) 30 Patienten b) 30 Patienten c) 30 Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Ausschlüsse nach Randomisierung. Alle Patienten waren bis zum Schluss in der Studie.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Patienten wurden zwischen September 2002 und September 2004 eingeschlossen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.

a: nach CONSORT 2010.

* Keine Angaben hierzu in der Publikation

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

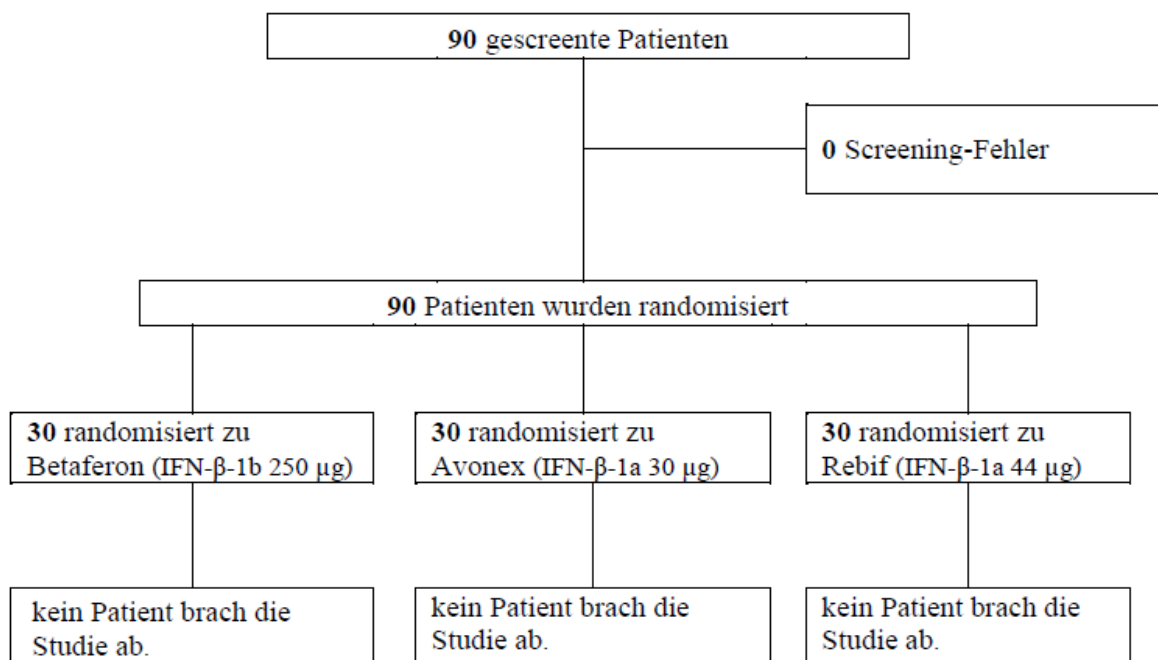


Abbildung 73: Patientenfluss in der Studie Etemadifar

Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EVIDENCE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei IFN β -1a Dosierungsschemata bei RRMS: - Rebif®: 44 μ g; s.c., 3 mal pro Woche - Avonex®: 30 μ g; i.m., 1 mal pro Woche Primärer Endpunkt: Anteil schubfreier Patienten über 24 Wochen. MRT-Endpunkt: Anzahl der aktiven Läsionen pro Patienten-Scan nach 24 Wochen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisiert, kontrolliert, multizentrisch Randomisierungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben *
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Interferon-naive Patienten (18 -55 Jahre) mit nachgewiesener RRMS; - Mindestens 2 Schübe in den letzten 2 Jahren; - EDSS-Score von 0 bis 5,5 Ausschlusskriterien: - Vorherige Verwendung von Interferon oder Cladribin; - Totale Lymphbestrahlung; - GA- oder Zytokin-Therapie in den vergangenen 3 Monaten; - Immunglobulin (intravenös) in den vergangenen 6 Monaten; - Andere immunmodulatorische Agentien in den vergangenen 12 Monaten;
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	56 Zentren (15 in Europa, 5 in Kanada, 36 in USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Prüfsubstanzen: IFN β -1a - Rebif® : 44 μ g; s.c., 3 mal pro Woche; Verabreichung gemäß Empfehlung des Herstellers. - Avonex®: 30 μ g; i.m., 1mal pro Woche; Als flüssige Formulierung in vorgefüllten Spritzen (dem behandelnden Arzt wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Richtlinien, basierend auf der WHO-Skala zum Nebenwirkungsschweregrad, für Dosisreduktion oder –unterbrechung zur Verfügung gestellt).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt: Anteil der für 24 Wochen schubfreien Patienten, wobei das primäre Ziel ein Wahrscheinlichkeitsverhältnis ist (angepasst je Studienzentrum).</p> <p>Sekundäre und weitere Zielparameter: Schub- Rate (Schübe pro Patient während der Studie), Schub-Schwere, Steroid-Gebrauch bei Schüben, Zeit bis zum ersten Schubs.</p> <p>Behinderung wurde als Progression um einen Punkt auf der EDSS-Skala definiert, wobei dies bei einer Visite, 3 oder 6 Monate später bestätigt werden musste (in der Zwischenzeit kein EDSS-Wert, der nicht dem Progressionskriterium entsprechen würde).</p> <p>Primäre MRT-Zielparameter: Anzahl der aktiven CU (combined unique)-Läsionen pro Patient pro Scan. Eine <u>aktive T2- Läsion</u> wurde als neue oder sich vergrößernde Läsion oder als eine Läsion, die an einer Stelle erneut aufgetreten ist, an welcher sich frühere Läsionen aufgelöst hatten, definiert. Eine <u>CU-Läsion</u> wurde definiert als eine aktive Läsion in T1 post-Gd- oder T2-Sequenzen, oder in beiden Sequenzen (unter Vermeidung von Doppelzählungen).</p> <p>Sekundäre MRT-Zielparameter: Anzahl der T2- und T1-Läsionen pro Patient pro Scan, Anteil der aktiven Scans (T2, T1 und CU) pro Patient, Anteil an Patienten- mit und ohne aktive Scans (T2, T1 und CU) während der ersten 24 Wochen der Studie. Bei Woche 48 wurden nur die T2 Läsionen gezählt und gemessen, da Gd nicht verabreicht wurde.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben *
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlen wurden über einen 2-seitigen χ^2-Test unter Annahme eines Fehlers der 1. Art von 5 % bestimmt.</p> <p>Ferner wurde von 65 % schubfreien Patienten nach 24 Wochen in der Gruppe mit 44 µg 3 mal pro Woche sowie von 50 % in der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gruppe mit 30 µg 1 mal pro Woche ausgegangen. (dabei wurden Daten aus früheren Studien berücksichtigt).</p> <p>Eine Fallzahl von 280 auswertbaren Patienten pro Behandlungsarm ergab eine 95%-ige Power zur Detektion eines 30%-igen Anstiegs im primären Endpunkt bei 24 Wochen in der Gruppe mit 44 µg 3 mal pro Woche im Vergleich zur Gruppe mit 30 µg 1 mal pro Woche. Unter der Annahme von 10 % abbrechenden/nicht auswertbaren Patienten wurden 312 Patienten pro Gruppe benötigt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben*
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer-generierte Randomisierungsliste.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es gab eine Stratifizierung pro Zentrum mit einem initialen 6er-Block und darauffolgenden 4-er Blöcken, um die Möglichkeiten der Zentren zu verringern, eine nachfolgende Behandlungszuteilung auf Basis früherer Zuteilungen zu bestimmen.
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	Zentralisiertes, telefonisches Randomisierungssystem.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen wurde dem unverblindeten Zentrumspersonal über ein zentralisiertes, telefonisches Randomisierungssystem mitgeteilt.
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?	<p>a) Patienten waren nicht verblindet.</p> <p>b) Behandeltes Personal war nicht verblindet.</p> <p>c) Evaluierende Ärzte (neurologische und MRT Untersuchungen) waren verblindet.</p> <p>Vor Randomisierung wurden behandelnde und evaluierende Ärzte bestimmt.</p> <p>Patienten wurden angewiesen, ihre Behandlungszuordnung oder Symptome (mit Bezug zu ihrer Behandlung), nicht den verblindeten, evaluierenden Ärzten mitzuteilen sowie ihre Injektionsstellen zu verbergen. Die Kommunikation der evaluierenden Ärzte mit den Patienten war auf die benötigten Angaben beschränkt.</p> <p>Die MRT-Auswertung wurde zentral durch verblindetes Personal, welches keine Kenntnis</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		über die Behandlung oder das Behandlungsergebnis der Patienten hatte, durchgeführt. Ein Pflicht-Multiple-Choice-Fragebogen hinsichtlich der Studienverblindung wurde nach Woche 48 an die evaluierenden Ärzte verteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Auf eine Doppel-Dummy-Lösung, bei der jeder Patient den gleichen Dosierungsplan verwendet und sich sowohl Placebo als auch aktive Prüfsubstanz injiziert, wurde durch die Prüfärzte bewusst verzichtet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> logistische Regression mit Anpassung an Behandlung und Zentrum;</p> <p><u>Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis (OR)</u> wurde definiert als Verhältnis der Wahrscheinlichkeit der Schub-Freiheit unter IFN β-1a 44 μg 3 mal pro Woche (Anteil der Schub-freien Patienten/Anteil der Patienten mit Schub) dividiert durch die Wahrscheinlichkeit der Schub-Freiheit unter IFN β-1a 30 μg 1 mal pro Woche;</p> <p><u>Dauer bis zur bestätigten Progression:</u> Kaplan-Meier-Schätzer wurden berechnet;</p> <p><u>Risiko-Quotienten (HRs), assoziierte Konfidenzintervalle und p-Werte der Behandlungsvergleiche:</u> zu Cox-proportionales Risiko-Modell mit Faktoren für Behandlung und Zentrum;</p> <p><u>Schub-Rate</u> (basierend auf allen berichteten Schüben): Poisson-Regressionsmodell mit Faktoren für Behandlung und Zentrum;</p> <p><u>Anteil an Patienten- ohne CU-, T2- und T1-aktive Läsionen:</u> logistisches Regressionsmodell (angepasst an Behandlung und Zentrum);</p> <p>Alle anderen <u>MRT-Daten:</u> nichtparametrische ANCOVA (angepasst an Behandlung und Zentrum) mit der Anzahl von aktiven Baseline-Läsionen als alleinige Kovariate.</p> <p><u>Verschlechterungsanteil:</u> Poisson-Regressionsmodell mit Faktoren für Behandlung und Zentrum und dem Logarithmus des Studienzeitpunkts als Offset-Variable.</p> <p><u>Risiko-Quotient und assoziiertes 95%-iges Konfidenzintervall bis zur ersten Verschlechterung:</u> zu Cox proportionales Risiko-Modell;</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Bildung von neutralisierenden Antikörpern in beiden Behandlungsarmen.

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	IFN β-1a (44 μ g, s.c. 3 mal pro Woche): a) 339 Patienten; b) 339 Patienten; c) 339 Patienten; IFN β-1a (30 μ g, i.m. 1 mal pro Woche): a) 338 Patienten; b) 337 Patienten; c) 338 Patienten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	IFN β-1a (44 μ g, s.c. 3 mal pro Woche): Abbrüche insgesamt: n = 25 16 wegen unerwünschter Ereignisse 3 wegen Entscheidung der Patienten 3 wegen mangelnder Wirksamkeit 2 wegen Schwangerschaft 1 Unfalltod IFN β-1a (30 μ g, i.m. 1 mal pro Woche): Abbrüche insgesamt: n = 21 14 wegen unerwünschter Ereignisse 4 wegen Entscheidung der Patienten 1 wegen mangelnder Wirksamkeit 1 ohne aktuelle Verlaufskontrolle 1 vor dem ersten Studientag
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening fand 4 Wochen vor Randomisierung und vor Beginn der Studientherapie statt. Ein Follow-up wurde bei Woche 48 durchgeführt. Keine weiteren Angaben*
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

* Keine Angaben hierzu in der Publikation

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

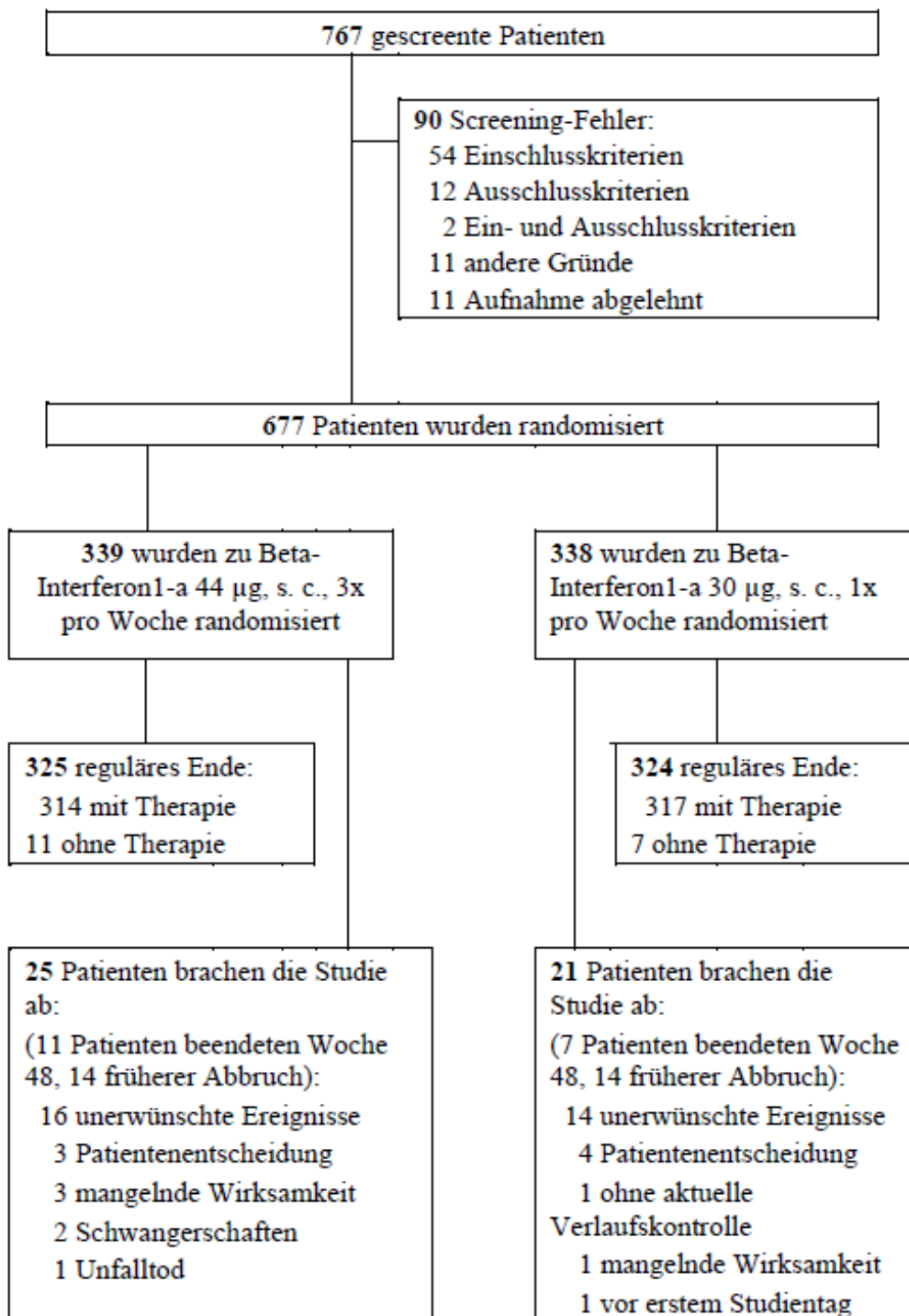


Abbildung 74: Patientenfluss in der Studie EVIDENCE

Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IFNB MS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primärziel: Unterschiede in der Schubrate und Anteil an Patienten, die schubfrei bleiben;</p> <p>Sekundärziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum ersten Schub; - Dauer und Schwere des Schubs; - Veränderung in EDSS und NRS-Werten zu Baseline; - Quantitative Messung der Krankheitslast durch jährliches MRT; - Messung der Krankheitsaktivität;
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo- kontrolliert, Pilotstudie zur Dosisfindung; Randomisierungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben *
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zwischen 18 und 50 Jahre; • EDSS zwischen 0 und 5,5; • mindestens zwei Schübe in den vergangenen zwei Jahren; <p>Ein Schub ist definiert als Auftreten eines neuen Symptoms oder Verschlechterung eines bestehenden Symptoms, bedingt durch MS; begleitet von einer entsprechenden neurologischen Auffälligkeit; mindestens 24 Stunden andauernd ohne Fieber; gefolgt von einer Stabilisierung oder Verbesserung für mindestens 30 Tage.</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinisch stabil für mindestens 30 Tage vor Studieneintritt; <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vorherige Gabe von ACTH oder Prednison innerhalb von 30 Tagen; • vorangegangene Behandlung mit Azathioprin oder Cyclophosphamid;
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	7 Zentren in USA, 4 Zentren in Kanada
5	Interventionen	Prüfsubstanzen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • IFN β-1b (IFNB, 50 μg, s.c.); • IFN β-1b (IFNB, 250 μg, s.c.); • Placebo
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielkriterien: Unterschiede in der Schubrate und Anteil an Patienten, die schubfrei bleiben.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Schub; • Dauer und Schwere des Schubs (definiert gemäß der quantitativen Veränderung im NRS-Wert: 0 bis 7 = mild; 8 bis 14 = mäßig; > 15 schwer); • Veränderung in EDSS und NRS-Werten zu Baseline; • Quantitative Messung der Krankheitslast durch jährliches MRT; • Messung der Krankheitsaktivität durch MRT (Substudie mit regelmäßigen Scans);
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben *
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben *
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Nach 2 Jahren wurde anhand der ersten 338 eingeschlossenen Patienten eine Intent-To-Treat Analyse durchgeführt.</p> <p>Allen Patienten, die in der Studie waren, wurde eine weitergehende doppelblinde Behandlung angeboten, die die Gesamtbehandlungszeit für einige Patienten auf 5 ½ Jahre ausweitete.</p> <p>Die Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse für das erste Jahr dieser Extensionsstudie wurden ebenfalls in die 3-Jahresdaten eingeschlossen und diskutiert.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Ausschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stetige Progression der Behinderung für 6 Monate; • Behandlung mit mehr als 3 Durchgängen von ACTH oder Prednison (alle 28 Tage oder weniger) während einer 1-Jahresperiode; • Nichteinnahme von geplanten Dosen des Studienmedikaments in mehr als 2 aufeinanderfolgenden Wochen; • Gemäßigte oder schwere Medikamententoxizität, die bei nochmaliger Untersuchung fort dauerte;
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben*
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben*
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	Keine Angaben*
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben*
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?	a) Die Patienten waren verblindet. b) Jegliches Studienpersonal am Studienzentrum war verblindet. c) Zwei Ärzte an jedem Zentrum wurden festgelegt: ein Neurologe, der die Nebeneffekte der Prüfsubstanzen nicht kannte, um die periodischen Untersuchungen durchzuführen; und ein anderer behandelnder Neurologe, der die Nebeneffekte und die Reaktionen an der Einstichstelle kannte, die Laborauffälligkeiten nach Toxizität beurteilte und für die Gesamtversorgung verantwortlich war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identische Fläschchen mit lyophilisiertem IFNB (entweder 50 µg oder 250 µg) und Placebo wurden vorbereitet. Jedes IFNB-Fläschchen enthielt 15 mg USP humanes Albumin und 15 mg Dextrose zusätzlich zum IFNB-Inhalt und jedes Placebo- Fläschchen enthielt nur die entsprechende Menge an Albumin und Dextrose.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wie im Studienprotokoll spezifiziert, wurden die Daten der beiden Studien kombiniert und den Analysen wurde der Intent-To-Treat Datensatz zugrunde gelegt. Die Analysen für die Extensionsstudien deckten die gesamten 3 Jahre an verfügbaren Daten ab. Für stetige Variablen wurden die Unterschiede in den Behandlungsgruppen unter Verwendung einer Varianz-Analyse (ANOVA), basierend auf gereihten Daten, analysiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dieses Modell ist für die folgenden Effekte ausgewiesen:</p> <p>Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Behandlungsgruppe pro Studienzentrum. Diskrete Variablen, wie Geschlecht und Rasse, wurden auf allgemeine Zuordnung getestet, unter Verwendung eines Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Chi-Quadrat-Tests, stratifiziert nach Zentrum.</p> <p>Gleichermaßen wurden diskrete Variablen mit einer ordinalen Skalierung, wie Schubanzahl pro Patient, auf Unterschiede in der Behandlungsgruppe mit Hilfe einer CMH ANOVA Statistik getestet.</p> <p>Diese Statistik entspricht einer Zentrumsangepassten ANOVA.</p> <p>Ein zweiseitiger Fisher´s Exact-Test wurde für die diskreten Variablen, die schwach waren, verwendet.</p> <p>In der Darstellung der Gruppen-Schubraten wurde das 95%-ige Konfidenzintervall unter Verwendung einer Poisson-Verteilung berechnet, basierend auf der Anzahl der beobachteten Schübe in jeder Behandlungsgruppe.</p> <p>Überlebenskurven wurden mit der Sterbetafel-Methode, für die Dauer bis zum Ausbruch des ersten und zweiten Schubes, berechnet.</p> <p>Die Daten wurden ab dem Zeitpunkt eines Zurückziehens des Einverständnisses zensiert. Die Log-Rank Statistik wurde verwendet, um die Vergleichbarkeit der Überlebenskurven für jeden Behandlungsarm zu testen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sowohl die 2-Jahres, als auch die 3-Jahres-Daten wurden ausgewertet.
-	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	<p>IFN β-1b (50 µg, s.c., alle zwei Tage):</p> <p>a) 125 Patienten; b) 125 Patienten; c) 125 Patienten;</p> <p>IFN β-1b (250 µg, s.c., alle zwei Tage):</p> <p>a) 124 Patienten; b) 124 Patienten; c) 124 Patienten;</p> <p>Placebo:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		a) 123 Patienten; b) 123 Patienten; c) 123 Patienten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>IFN β-1b (50 μg, s.c., alle zwei Tage): Abbrüche insgesamt nach 2 Jahren: n = 18 1 wegen mangelnder Wirksamkeit 5 wegen unerwünschten Ereignissen</p> <p>IFN β-1b (250 μg, s.c., alle zwei Tage): Abbrüche insgesamt nach 2 Jahren: n = 24 1 wegen mangelnder Wirksamkeit 10 wegen unerwünschten Ereignissen</p> <p>Placebo: Abbrüche insgesamt nach 2 Jahren: n = 23 10 wegen mangelnder Wirksamkeit 1 wegen einem unerwünschten Ereignis</p> <p>Weitere Gründe für einen Abbruch in den 3 Behandlungsgruppen: <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisse, die eine Entblindung notwendig machten (n = 9) • Übermäßiger Gebrauch von Steroiden (n = 14) • wesentliche Non-Compliance (n = 2) • Schub an Baseline (n = 1) • emotionale Instabilität (n = 1) • persönliche Gründe (Ablehnung von Injektionen; Umzug; der Wunsch, schwanger zu werden) </p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Patienten wurden von Juni 1988 bis Mai 1990 eingeschlossen. Die Studie wurde im Jahr 1995 beendet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nach 2 Jahren wurde eine Intent-to-treat Analyse durchgeführt und die Studie wurde auf eine Gesamtzeit von 5 ½ Jahren verlängert. Die Studie wurde dann wie geplant abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

* Keine Angaben hierzu in der Publikation

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

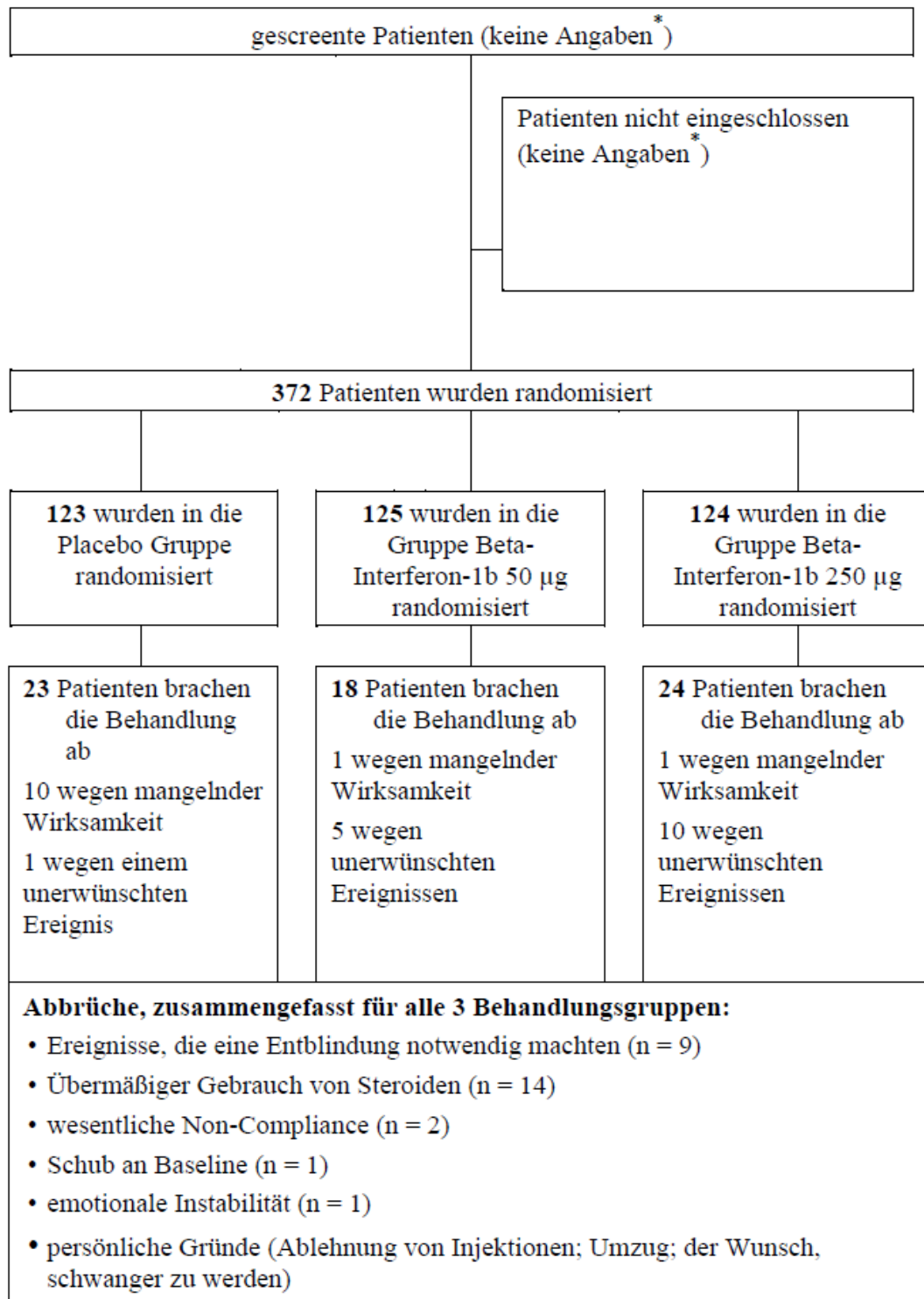


Abbildung 75: Patientenfluss in der Studie IFNB MS

Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INCOMIN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die INCOMIN-Studie wurde geplant, um IFN-β-1b (250 μg, alle zwei Tage) mit IFN-β-1a (30 μg, 1 mal wöchentlich) hinsichtlich des klinischen Nutzens und des Nutzens einer MRT zu vergleichen.</p> <p>Primäre Zielparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil schubfreier Patienten; • Anteil der Patienten, frei von neuen Protonendichte/T2-Läsionen; <p>Sekundäre Zielparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche (behandelte) Schubrate; • Anteil der Patienten ohne fortschreitende Behinderung; • Dauer bis zum Fortschreiten der Behinderung; • Anteil der Patienten, frei von Gd-angereicherten Läsionen und ohne „MRT-Aktivität“ (definiert als neues Vorkommen einer Protonendichte/hyperintensives T2 oder vermehrter Läsionen während der Studie);
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>prospektive, randomisierte, parallele multi-zentrische Studie;</p> <p>Randomisierung 1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben*
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene (18 – 50 Jahre) mit RRMS; • mindestens zwei Schübe in den letzten zwei Jahren; • kein Schub (und keine Corticosteroid-Behandlung) innerhalb 30 Tage vor Studieneintritt • EDSS zwischen 1,0 und 3,5; <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vorherige systemische Behandlung mit IFN-β oder Behandlung mit anderen immunosuppressiven oder immuno-modulierenden Medikamenten (außer Corticosteroide); • Schwangerschaft, Stillzeit oder fehlende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Bereitschaft, eine akzeptable Empfängnisverhütung einzuhalten; <ul style="list-style-type: none"> • Größere Depressionen oder Selbstmordversuche in der medizinischen Vorgeschichte; • Klinisch signifikante Herz-, Leber-, Nieren- oder Knochenmarkserkrankung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	15 Zentren in Italien Die Studie wurde an der Universität von Turin durch Professor Durelli koordiniert.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Prüfsubstanzen: <ul style="list-style-type: none"> • IFN β-1b (250 μg, s.c., alle zwei Tage); • IFN β-1a (30 μg, i.m., 1 mal wöchentlich); Die Patienten wurden zufällig eingeteilt, um sich die jeweilige Prüfsubstanz selber zu verabreichen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielparameter: <ul style="list-style-type: none"> • Anteil schubfreier Patienten innerhalb 24 Monate der Studie; • Anteil der Patienten, frei von neuen Protonendichte/T2-Läsionen; Sekundäre Zielparameter: <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche (behandelte) Schubrate; • Anteil der Patienten ohne fortschreitende Behinderung; • Dauer bis zum Fortschreiten der Behinderung; • Anteil der Patienten, frei von Gd-angereicherten Läsionen und frei von „MRT-Aktivität“; Reguläre Visiten waren für die Tage 1, 3, 5, 15 und 30 und danach alle 3 Monate geplant. Ungeplante Visiten zur Beurteilung und Behandlung von Schüben oder für andere medizinische Ereignisse ohne MS-Bezug wurden je nach Notwendigkeit durchgeführt und dokumentiert. MRT-Scans wurden zentral durch Prüfer an der Universität von Turin im MRT-Analysezentrum beurteilt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben*
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlen wurden auf der Basis publizierter Ergebnisse der pivotalen Studien mit IFN- β 1b (alle zwei Tage) und IFN β -1a (1 mal wöchentlich) ermittelt. Unter der Annahme eines erwarteten Patienten-Anteils mit Schüben von 63 % in der IFN β -1a-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gruppe benötigt man für zwei Gruppen gleicher Größe mit einer statistischen Power von 80 % und einem Konfidenzintervall von 95 % 236 Patienten, um ein relatives Schub-Risiko von 0,7 zu entdecken.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen wurden nicht geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungs-Codes wurden durch ein unabhängiges Team von Statistikern (Department of Public Health, Medical School der Universität von Turin) den Behandlungen zugeordnet, in Unkenntnis der klinischen Eigenschaften des Patienten.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung erfolgte nach computer-generierten Zufalls-Sequenzen von Ziffern, die sich für jedes Zentrum und für jedes Geschlecht unterschieden, um eine Zentrums- und Geschlechts-Stratifikation zu erreichen. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden nachfolgend randomisiert. Es wurden keine Maßnahmen ergriffen, um die Fallzahl in den zwei Randomisierungsgruppen, wie z. B. Block- oder Austausch-Randomisierung, auszugleichen. Dadurch wurde eine mögliche nicht-zufällige Manipulation der Patienten-Zuteilung zu jeder Behandlungsgruppe vermieden.
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	Randomisierung wurde zentral durch das Randomisierungs-Zentrum durchgeführt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Screening erfolgte an den jeweiligen Zentren in Italien. Koordinierende Neurologen wiesen den in die Studie eingeschlossenen Patienten einen Randomisierungs-Code zu, mit detaillierter Angabe ihrer fortlaufenden Einschlussnummer, Zentrumscode und Geschlecht.
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?	a) Die Patienten waren nicht verblindet. b) Die Patienten verabreichten sich die Medikation selbst. c) Die Ärzte, die die Beurteilungen vornahmen, waren nicht verblindet. Die Ergebnisse der MRT stammten aus einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>komplett verblindeten zentralen Analyse im MRT-Analysezentrum der Universität von Turin, in Unkenntnis der Behandlungszuteilung und der klinischen Eigenschaften des Patienten.</p> <p>Potenzielle Verzerrungen bzgl. der Selektion wurden durch eine zentralisierte Randomisierung mittels einer verborgenen Behandlungszuteilung gesteuert.</p> <p>Klinische Endpunkte wurden durch einen Neuroradiologen verifiziert, der bzgl. der Studienmedikation und Charakteristika der Patienten verblindet war.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht nötig, da die Patienten nicht verblindet waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysen wurden nach Intent-to-Treat durchgeführt. Alle Daten wurden unter Verwendung der gesamten 2-Jahresdaten der Patienten, die die Behandlung absolvierten oder die die Behandlung abbrachen, eingerechnet.</p> <p>Die Daten der Patienten, die zur Nachuntersuchung nicht antraten, wurden in der Analyse bis zu dem Punkt behalten, an dem sie verloren gingen; für nachfolgende Analysen wurden diese Patienten als „schlecht“ bzgl. des Ergebnisses betrachtet.</p> <p>Der Chi-Quadrat-Test, oder wenn nötig der Fisher's Exakt-Test, wurden für dichotome Endpunkte und parametrische oder nicht-parametrische Tests wurden für stetige Endpunkte, je nach der Verteilung der Variablen, verwendet, um Signifikanzen zu testen.</p> <p>Relatives Risiko, absolute Risikoverminderung und die Anzahl der Patienten, die behandelt werden mussten, um einen schlechten Ergebnis zu vermeiden, wurden für dichotome Endpunkte, zusammen mit dem 95%- Konfidenzintervall, und für die standardisierten Mittelwertunterschiede (SMU) für stetige Endpunkte, zusammen mit dem 95%- Konfidenzintervall, geschätzt.</p> <p>Für den zeitlichen Verlauf bis zum Ereignis wurde die „Life-Table-Methode“ verwendet und die Signifikanz wurde mit dem „Log-Rank-Test“ getestet. Die Daten wurden als direkter Vergleich der zwei Behandlungen analysiert und hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung zur Baseline stratifiziert.</p> <p>Die Schubrate in den zwei Jahren vor der Studie, der EDSS-Score zur Baseline, die Zahl der Protonendichte/T2 hyperintenser oder Gd-angereicherter Läsionen wurden als Indikatoren des klinischen oder auf MRTs basierenden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Erkrankungs-Schweregrades angesehen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben*
-	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	IFN β-1b (250 μ g, s.c., alle zwei Tage): a) 96 Patienten / MRT-Teilnahme: 76 Patienten; b) 96 Patienten / MRT-Teilnahme: 76 Patienten; c) 96 Patienten / MRT-Teilnahme: 76 Patienten; IFN β-1a (30 μ g, i.m., 1 mal wöchentlich): a) 92 Patienten / MRT-Teilnahme: 73 Patienten; b) 92 Patienten / MRT-Teilnahme: 73 Patienten; c) 92 Patienten / MRT-Teilnahme: 73 Patienten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	IFN β-1b (250 μ g, s.c., alle zwei Tage): Abbrüche insgesamt: n = 11 5 wegen unerwünschter Ereignisse 3 wegen andauernder Erkrankungs-Aktivität oder -Progression 1 wegen Schwangerschaft 2 ohne aktuelle Verlaufskontrolle IFN β-1a (30 μ g, i.m., 1 mal wöchentlich): Abbrüche insgesamt: n = 19 1 wegen einem unerwünschten Ereignis 10 wegen andauernder Erkrankungs-Aktivität oder -Progression 2 wegen Behandlungsverweigerung 2 wegen Schwangerschaft 4 ohne aktuelle Verlaufskontrolle
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Rekrutierungsphase der Studie begann im Oktober 1997 und endete im Juni 1999. Im Juni 2001 wurde die Studie beendet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

* Keine Angaben hierzu in der Publikation

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

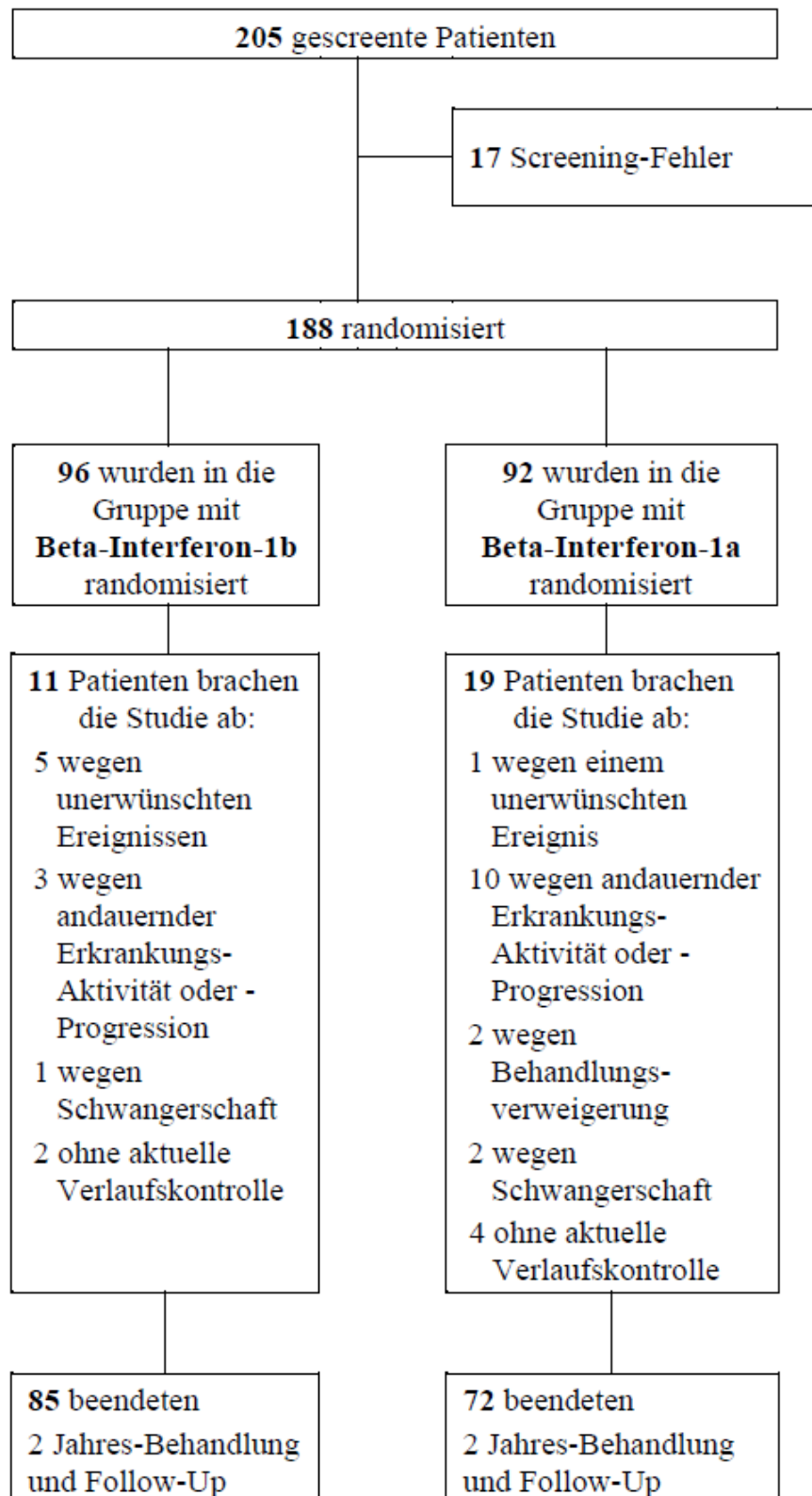


Abbildung 76: Patientenfluss in der Studie INCOMIN

Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MSCRG

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>In dieser Studie wird untersucht, ob IFN β-1a die progressive, irreversible, neurologische Behinderung einer schubförmigen MS verlangsamen könnte.</p> <p>Primärer Zielparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer bis zur Verschlechterung der Behinderung, definiert als Verschlechterung zur Baseline um mindestens 1,0 Punkt in der EDSS-Skala, die Verschlechterung muss mindestens 6 Monate andauern; <p>Weitere Zielparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Volumen diskreter Gd-angereicherter Läsionen im MRT; • Volumen von T2-Läsionen im MRT;
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	doppelblind, Placebo-kontrolliert und randomisiert; Efron's „Biased Coin“-Methode wurde für die Randomisierung benutzt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben *
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene (18 – 55 Jahre) mit eindeutig diagnostizierter MS seit mindestens einem Jahr; • mindestens zwei Schübe in den letzten drei Jahren; • keine Schübe innerhalb 2 Monate vor Studieneintritt • EDSS zur Baseline: 1,0 - 3,5; <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige immunsuppressive oder Interferon-Therapie oder Behandlung mit einem adrenokortikotropem Hormon oder Corticosteroiden innerhalb von 2 Monaten vor Studieneintritt; • Schwangerschaft oder Stillzeit; • Widerwille, Empfängnisverhütung einzuhalten;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer chronisch-progressiven MS; • Jegliche Erkrankung, die die Organfunktionen beeinträchtigt (außer MS);
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>4 Zentren in USA</p> <p>Die Studienorganisation wurde von der „Multiple Sclerosis Collaborative Research Group“ (MSCRG) übernommen.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Prüfsubstanz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IFN β-1a (30 μg, i.m., 1 mal wöchentlich für bis zu 104 Wochen); <p>Die Injektionen wurden durch Studienschwestern oder durch lokale Mediziner unter Aufsicht des Studienpersonals durchgeführt.</p> <p>Kontrollsubstanz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Zielparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer bis zur Verschlechterung der Behinderung, definiert als Verschlechterung zur Baseline um mindestens 1,0 Punkt in der EDSS-Skala; die Verschlechterung muss mindestens 6 Monate bestehen; <p>Eine Verschlechterung des EDSS konnte an einer geplanten oder ungeplanten Visite beginnen, aber sie musste über mindestens zwei geplante Visiten im Abstand von 6 Monaten fort dauern, um vorübergehende Fluktuationen im klinischen Status auszuschließen. Die untersuchenden Ärzte mussten sich vor der Studie Trainingseinheiten unterziehen, um das Punktevergabeverfahren zu standardisieren.</p> <p>Weitere Zielparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Volumen diskreter Gd-angereicherter Läsionen im MRT; • Volumen von T2-Läsionen im MRT; <p>Die MRT wurde jährlich unter Verwendung eines standardisierten Protokolls durchgeführt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben *
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Fallzahl basierte auf einer Kaplan-Meier-Analyse und einem „Intent-to-Treat“- Design.</p> <p>Es wurde angenommen, dass sich 50 % der</p>

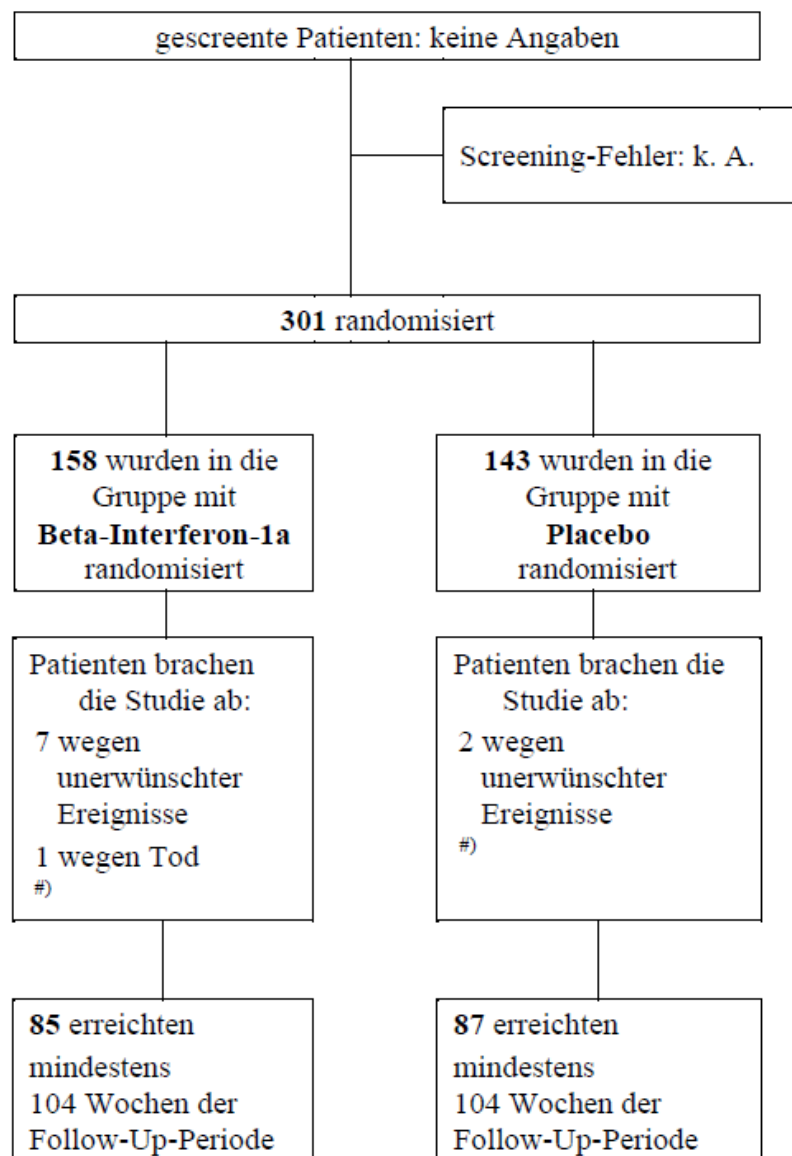
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Placebo-Empfänger und 33 % der IFN β-1a-Empfänger um mindestens 1,0 EDSS-Punkt innerhalb von 104 Wochen verschlechtern.</p> <p>Die erwartete Placebo-Progressionsrate orientierte sich am Median der Zeit für eine Progression (104 Wochen) im Placebo-Arm einer anderen klinischen Studie.</p> <p>Die Studie wurde mit einer statistischen Power von 80 % angelegt, um einen Gruppenunterschied mit einem α-Level von 0,05 nachzuweisen.</p> <p>Schätzungen zur Fallzahl gingen auch davon aus, dass 25 % der IFN β-1a-Empfänger die Behandlung vorzeitig abbrechen würden, aber immer noch zur Verlaufskontrolle erscheinen würden, während 10 % der Patienten keine Verlaufskontrolle nutzen würden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.</p> <p>Die Entscheidung, die Studie früh zu beenden, wurde ohne die Kenntnis irgendwelcher Zwischen-ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit getroffen.</p> <p>Diese Entscheidung wurde durch ein „Safety and Monitoring“-Komitee der „National Institutes of Health“ (NIH) begutachtet und genehmigt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Efron's „Biased Coin“-Methode wurde für die Randomisierung benutzt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach Zentren.
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	<p>Die Patienten wurden zufällig der Placebo- oder IFN β-1a-Gruppe zugeteilt.</p> <p>Keine sonstigen Angaben*</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben *
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?	<p>a) Die Patienten waren verblindet.</p> <p>b) Die Studienschwestern und die lokalen Mediziner, die die Injektionen verabreichten, waren verblindet.</p> <p>c) Die behandelnden und die unabhängigen untersuchende Ärzte waren verblindet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Patienten diskutierten keine medizinischen Fragen mit den untersuchenden Ärzten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben *
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für alle statistischen Analysen wurden zweiseitige Tests verwendet. Die Dauer bis zur beständigen Progression und bis zum ersten Schub wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode analysiert, mit einer durch einen Log-Rang-Test ermittelten Signifikanz und stratifiziert nach den Zentren.</p> <p>Da die Studie auf einer Intent-to-Treat-Basis entworfen wurde, wurden die Patienten, die die Behandlung abbrachen, wann immer möglich, bis zum Ende der Studie nachbeobachtet und wurden in die Analysen mit einbezogen.</p> <p>Mehrere Analysen wurden mit dem Teil der Patienten durchgeführt, die früh genug hinzugekommen waren, um die 104 Wochen der Verlaufskontrolle am Ende der Studie abzuschließen.</p> <p>Dies beinhaltete den Anteil des Progressionsfortlaufs (Chi-Quadrat-Test), die individuelle Veränderung im EDSS (Mann-Whitney-Test) und die Anzahl der Schübe pro Patient (Mann-Whitney-Test). Jährliche Schubraten wurden auf dem üblichen Weg berechnet, indem die Gesamtzahl der Schübe während der ersten 104 Wochen durch die gesamten Personjahre der Exposition geteilt wurde.</p> <p>Es wurden die üblichen Methoden zur Bestimmung der Signifikanzraten (z. B. der Wahrscheinlichkeits-quotiententest) verwendet.</p> <p>Jährliche Schubraten wurden ebenfalls für alle durchgängig an der Studie beteiligten Patienten auf die gleiche Weise wie oben berechnet.</p> <p>MRT-Analysen enthielten Vergleiche zu jedem Zeitpunkt über die Anzahl und dem Volumen Gd-angereicherter Läsionen (Mann-Whitney-Test), dem Anteil angereicherter Scans (Chi-Quadrat-Test) und dem Prozentsatz der Veränderung im T2-Volumen zur Baseline (Mann-Whitney-Test).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben *

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	IFN β-1a (30 μ g, i.m., 1 mal wöchentlich): a) 158 Patienten; b) 158 Patienten; c) 85 Patienten; Placebo: a) 143 Patienten; b) 143 Patienten; c) 87 Patienten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	IFN β-1a (30 μ g, i.m., 1 mal wöchentlich): Abbrüche insgesamt: n = k. A. 7 wegen unerwünschter Ereignisse 1 wegen Tod Placebo: Abbrüche insgesamt: n = k. A. 2 wegen unerwünschter Ereignisse Insgesamt waren 5 Patienten nicht mehr für die Verlaufskontrolle verfügbar.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im November 1990 initiiert und im Jahr 1995 beendet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie konnte etwa 1 Jahr früher enden als geplant, ohne statistische Power einzubüßen, da die Abbrecherquote der Patienten mit etwas weniger als 3 % deutlich unter der ursprünglich geschätzten Abbrecherquote von 10 % lag.
a: nach CONSORT 2010.		

* Keine Angaben hierzu in der Publikation

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



#) Insgesamt waren 5 Patienten nicht mehr für die Verlaufskontrolle verfügbar.

Abbildung 77: Patientenfluss in der Studie MSCRG

Tabelle 4-152 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PRISMS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Fragestellung: Wie ist der Grad der Wirkung von IFN-β bei MS?</p> <p>Hypothese: IFN-β-1a senkt die Schubrate.</p> <p>Primärziel: Bestimmung der Schubrate im Verlauf der Studie</p> <p>Sekundärziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum ersten und bis zum zweiten Schub - Anteil schubfreier Patienten - Behinderungsprogression (EDSS-Erhöhung um mindestens 1 Punkt über mindestens 3 Monate) - Erfassung eines Ambulations-Indexes - Erfassung eines Arm-Funktions-Indexes - Bedarf einer Steroidtherapie - Hospitalisierungsrate - Krankheitsverlauf im MRT - Krankheitslast
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	n. a.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinisch definierte oder Labor-unterstützte Diagnose von MS seit mindestens einem Jahr - erwachsene RRMS-Patienten - mindestens zwei Schübe innerhalb der letzten zwei Jahre vor Einschluss - Kurtzke EDSS Score 0 – 5,0 <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jegliche vorhergehende systemische Behandlung mit Interferon <p>Innerhalb der letzten zwölf Monate vor Einschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestrahlung des Lymphsystems - Cyclophosphamid-Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- oder Behandlung mit anderen Immunmodulatoren oder Immunsuppressiva
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>22 Zentren weltweit in neun Ländern: Australien, Belgien, Deutschland, Finnland, Kanada, Niederlande, Schweden, Schweiz, vereinigtes Königreich.</p> <p>Unter Leitung des Sponsors und eines koordinierenden Investigator Liaison Committees wurde ein Independent Monitoring Committee zur Bewertung der Sicherheit und zur Überwachung der Studie eingesetzt.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Prüfsubstanz:</p> <p>IFN-β-1a 22 µg: 22 µg IFN-β-1a (6 Millionen IE) in 0,5 ml Lösung zur s.c. Selbstinjektion.</p> <p>IFN-β-1a 44 µg: 44 µg IFN-β-1a (12 Millionen IE) in 0,5 ml Lösung zur s.c. Selbstinjektion. Die Interferon-Dosierungen wurden über 4-8 Wochen graduell erhöht; für 2-4 Wochen mit 20 % der finalen Dosis und für weitere 2-4 Wochen mit 50 % der finalen Dosis und anschließend der Zieldosis. Bei Auftreten von Toxizitäten WHO- Grad II oder III geschah eine Dosisanpassung auf 50 % oder eine zeitweise Aussetzung der Injektion.</p> <p>Kontrollsubstanz: Placebo: 0,5 ml Lösung zur s.c. Selbstinjektion.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärzielkriterien: Bestimmung der Schubraten im Verlauf der Studie; <u>Schub</u> definiert als: Auftreten eines neuen Symptoms oder Verschlechterung eines vorherbestehenden für mindestens 24 Stunden, das einer MS-Aktivität zugeordnet werden kann und zwar nach einer 30-tägigen Phase der Stabilität oder Verbesserung Die Schwere eines Schubes wurde mittels der „Scribbs neurological rating scale“ oder der „activities of daily living scale“ bewertet.</p> <p>Sekundärzielkriterien: Die Erfassung der sekundären Zielparameter geschah vierteljährlich mittels Untersuchungen und anamnetischen Erfassung über die keine Information dargelegt ist*. MRT-Untersuchungen wurden zentral und verblindet ausgewertet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	n. a.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben*
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zur Bewertung der Sicherheit wurde ein unabhängiges Monitoring Komitee installiert. Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Randomisierungslisten von Serono Biometrics zur Verwendung an den Zentren.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung mit Blockgröße 6, Stratifizierung nach Zentren.
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	Computer-generierte Liste zur Zuteilung an den Zentren. Ansonsten keine Information*. Keine Berichte von Entblindungen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung erfolgte anhand einer Computer-generierten Liste an den Zentren. Ansonsten keine weitere Information*
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?	a) Patienten waren verblindet, die Verpackung und Aussehen der Präparate war neutral und untereinander identisch. b) Jegliches beteiligte Personal war verblindet. Ein „Behandlungs-“Arzt war für das Medikationsmanagement verantwortlich, inklusive der Behandlung und Erfassung von Nebenwirkungen. c) zur Beurteilung von Schüben und für neurologische Untersuchungen wurde ein „Untersuchungs-“Arzt eingesetzt. Bei den neurologischen Untersuchungen wurden die Injektionsstellen abgedeckt damit durch Hautirritationen keine Gefahr der Entblindung bestand.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die drei eingesetzten Präparate glichen sich in Aussehen (neutrale und identische Verpackung) und Applikationsart (Selbstinjektion von 0,5 ml s.c.).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse wurde mit der Intent-to-Treat Population durchgeführt. Alle Daten wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>berücksichtigt. Die Studie hatte eine Power von 80 %, einen Unterschied von 0,64 der mittleren Schubhäufigkeit aufzuzeigen (bezogen auf Placebo vs. 44 µg IFN-β-1a). Mit einer Effektgröße von 0,4 (MW 0,64; SD 1,62) wurde für einen zweiseitigen Zwei-Stichproben-<i>t</i>-Test (p=0,05) ein Minimum von 100 Patienten pro Gruppe benötigt. Ein generalisiertes lineares Model (GLM) mit log Link-Funktion und Varianzen proportional zum MW wurde eingesetzt, um die Schubhäufigkeit zu berechnen.</p> <p>Es wurde Cox proportionales Risiko Modell für „Zeit bis Eintreten“ Endpunkte sowie logistische Regression für binäre Endpunkte eingesetzt, ANCOVA über Rang-Daten für weitere kontinuierliche Endpunkte und Chi-QuadratTests für Patientenzahlen zu speziellen Kategorien unerwünschter Ereignisse.</p> <p>Laut Prüfplan lag der Fokus auf Vergleichen der Placebo und der 44 µg IFN-β-1a Gruppen. Es wurden keine Trendanalysen für alle drei Behandlungsgruppen durchgeführt.</p> <p>Für die Analyse der Untergruppe stärker vorgeschädigter Patienten (EDSS ≥ 3,5) wurde ein Modell eingesetzt, welches nach Behandlung, Zentren, Baseline EDSS Kohorte und Behandlung nach Baseline-Kohorte unterschied.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es erfolgten Subgruppenanalysen für Patienten mit schwerer Behinderung bei Einschluss (EDSS ≥3,5).</p> <p>Außerdem wurden 267 Patienten hinsichtlich Depression untersucht. Die Analyse zur Behinderungsprogression (EDSS) wurde adjustiert, hier wurde der IDSS (integrated disability status scale) bestimmt, die AUC (Area under the curve) des EDSS.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>IFN-β-1a 22 µg:</p> <p>a) 189</p> <p>b) 189*</p> <p>c) 189</p> <p>IFN-β-1a 44 µg:</p> <p>a) 184</p> <p>b) 184*</p> <p>c) 184</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo: a) 187 b) 187* c) 187
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	IFN-β-1a 22 µg: <u>nach 1 Jahr (12):</u> 1 Krankheitsprogression, 3 AE, 6 Patientenentscheidung, 1 Tod, 1 unbekannt <u>nach 2 Jahren (10):</u> 2 Schwangerschaft, 3 AE, 4 Patientenentscheidung, 1 unbekannt IFN-β-1a 44 µg: <u>nach 1 Jahr (5):</u> 2 AE, 3 Patientenentscheidung <u>nach 2 Jahren (14):</u> 3 Schwangerschaft, 7 AE, 3 Patientenentscheidung, 1 Protokollverletzung Placebo: <u>nach 1 Jahr (10):</u> 1 Krankheitsprogression, 1 AE, 7 Patientenentscheidung, 1 Tod <u>nach 2 Jahren (7):</u> 1 Schwangerschaft, 2 Krankheitsprogression, 1AE, 3 Patientenentscheidung
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patienten wurden zwischen Mai 1994 und Februar 1995 eingeschlossen und zwei Jahre behandelt. Keine Information zu Nachbeobachtungen*.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	Die Studie wurde regulär beendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

* Keine Angaben hierzu in der Publikation

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

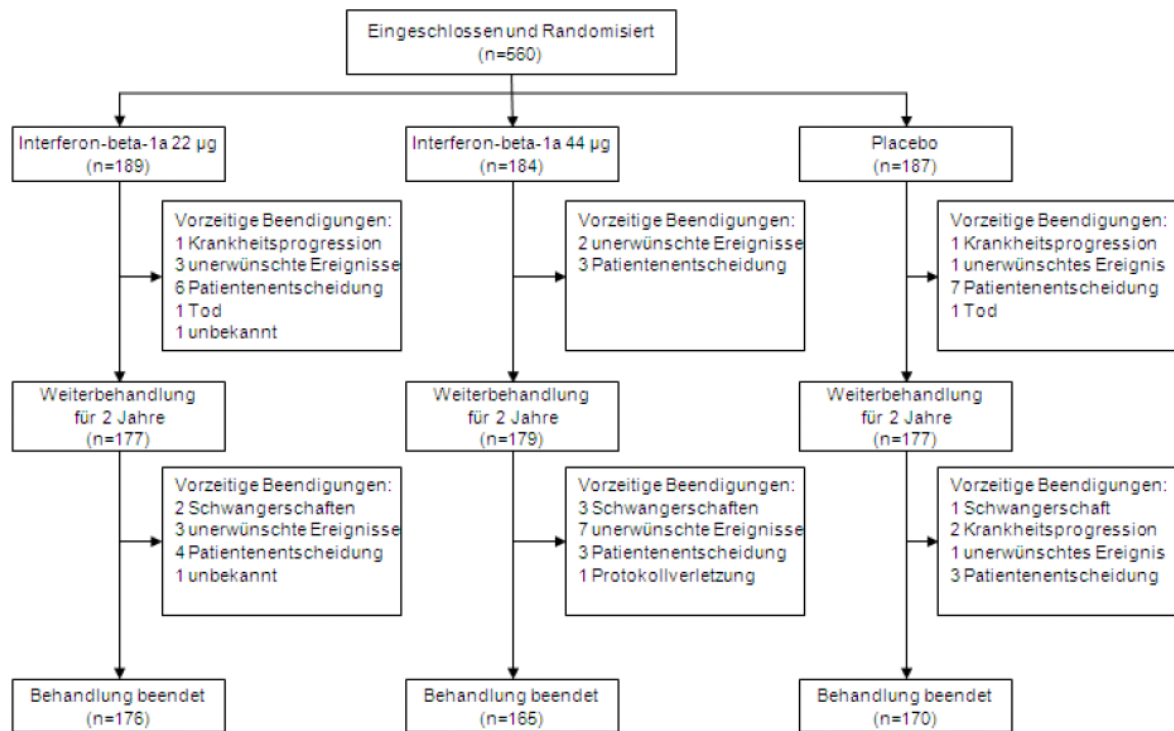


Abbildung 78: Patientenfluss in der Studie PRISMS

Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REGARD

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Dies ist eine vergleichende Studie zwischen IFN-β-1a und GA bei Patienten mit RRMS.</p> <p>Primärer Zielparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer bis zum ersten Schub über 96 Wochen, als HR ausgedrückt; <p>Sekundäre Zielparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Anzahl neuer aktiver T2-Läsionen; • Mittlere Anzahl Gd-angereicherter Läsionen; • Veränderungen im Volumen der Gd-angereicherten und der T2-Läsionen;
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, parallele und offene Studie; Randomisierung 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben*
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene (18 – 60 Jahre) mit RRMS, die IFN-β- und GA-naiv waren; • mindestens ein Schub im letzten Jahr; • klinisch stabil oder sich neurologisch verbessernd innerhalb der 4 Wochen vor Randomisierung; • EDSS zwischen 0 und 5,5; <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft oder Stillzeit; • Progressive MS; • Behandlung mit Steroiden (oral oder systemisch) oder mit adrenokortikotropem Hormon innerhalb der letzten 4 Wochen; • frühere Behandlung mit IFN-β, GA oder Cladribin; • Komplette Lymphbestrahlung; • Plasma-Austausch innerhalb der letzten 3 Monate; • Gebrauch von intravenösem Gamma-Globulin innerhalb der letzten 6 Monate; • Cytokin- oder Anticytokin-Therapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		innerhalb der letzten 3 Monate; • Gebrauch eines Immunsuppressivums innerhalb der letzten 12 Monate;
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	81 Zentren in 14 Ländern (Argentinien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Russland, Schweiz, Spanien, USA und Vereinigtes Königreich); Das Studienprotokoll wurde durch den Sponsor und durch einen Lenkungsausschuss der Prüfer entwickelt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Prüfsubstanzen: • IFN β -1a (44 μ g, s.c., 3 mal pro Woche); • GA (20 mg, s.c., täglich); Die Patienten wurden zufällig zugeteilt, um die jeweilige Prüfsubstanz vom Zentrumspersonal zu erhalten.
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 Zielparameter: • Dauer bis zum ersten Schub über 96 Wochen, als HR ausgedrückt; Sekundäre Zielparameter: • Mittlere Anzahl neuer aktiver T2-Läsionen (definiert als neue oder vergrößerte T2-Läsion pro Patient pro Scan über 96 Wochen); • Mittlere Anzahl Gd-angereicherter Läsionen pro Patient pro Scan; • Veränderungen im Volumen der Gd-angereicherten und der T2-Läsionen; Die Patienten erhielten am Behandlungstag 1 ihre erste Studienmedikamentengabe. Klinische Beurteilungen im Rahmen der Verlaufskontrolle wurden 4, 12 und 24 Wochen und alle 24 Wochen danach bis zu 96 Wochen durchgeführt. Eine Untergruppe von 460 Patienten erhielt fortlaufende Gehirn-MRT-Scans an den Wochen 24, 48, 72 und 96. MRT-Bewertungen wurden zentral und verblindet am „Image Analysis Center“ der Freien Universität in Amsterdam durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben*
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um mit einer 80%-igen Power einen signifikanten Unterschied in der Dauer bis zum ersten Schub zu ermitteln, wurden 736 Patienten in jedem Arm benötigt. Diese Berechnung basierte auf einem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zweiseitigen Log-Rang-Test, unter der Annahme eines Fehlers der 1. Art von 5 % und einer erwarteten HR von 0,77, was eine 30 % längere Dauer bis zum ersten Schub ergibt, wenn der Median der Dauer bis zum ersten Schub vermutlich 600 Tage in der Beta- Interferon-1a- und 462 Tage in der GA-Gruppe beträgt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine verblindete Zwischenanalyse der Gesamtzahl der Schübe und der Dauer bis zum ersten Schub wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten ihre jeweilige Behandlung für 72 Wochen erhalten hatten. MRT-Scans wurden bei 60 % der Patienten beurteilt, damit eine 85%-ige statistische Power zur Verfügung steht, einen 40%-igen Unterschied in der mittleren Anzahl der T2-aktiven Läsionen pro Patient pro Scan während der 96 Behandlungs- wochen zu ermitteln. Diese Berechnung wurde mit einem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest mit einem 5%-igen Fehler der 1. Art durchgeführt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung wurde mittels Computer generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierungsliste wurde nach Zentren stratifiziert.
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	Keine Angaben *
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Behandlungen wurden nach einer computer- generierten Randomisierungsliste zugeteilt.
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?	a) Die Patienten waren nicht verblindet. b) Die Patienten erhielten die Medikation vom behandelnden Studienpersonal. c) Die beurteilenden Ärzte waren verblindet. Die Ärzte, die die Patienten in regulären Intervallen oder zum Zeitpunkt eines möglichen Schubes beurteilten, waren gegenüber der Behandlung verblindet und kommunizierten mit dem Patienten nur insoweit, um EDSS, die Kurtzke Funktionsskala und die Schub-Beurteilungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>abschließen zu können.</p> <p>Patienten wurden gebeten, ihre Behandlung nicht mit dem beurteilenden Arzt zu besprechen und ihre Injektionsstellen zu bedecken, so dass der Arzt nicht vermuten konnte, welche Behandlung sie erhalten hatten.</p> <p>Keine weiteren Angaben*</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht nötig, da die Patienten nicht verblindet waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die primäre Analyse wurde mit der Intent-To-Treat- Population durchgeführt. Patienten, die 96 Wochen der Behandlung und der Beurteilungen ohne größere Protokollabweichungen erfüllten, wurden in die Per-Protokoll-Population mit einbezogen.</p> <p>Stetige Variablen zur Baseline wurden mit einem zweiseitigen Varianzanalysemodell mit gereihten Daten beurteilt, das Behandlungs- und Zentrumseffekte berücksichtigte.</p> <p>Diskrete Variablen wurden mit einem allgemeinen Cochran-Mantel- Haenszel Assoziations- oder Reihen-Mittelwert-Test beurteilt, die auf das Zentrum abgestimmt waren.</p> <p>Der primäre Endpunkt nach 96 Wochen wurde mit dem zu Cox proportionalem Hazard-Modell analysiert, mit Behandlungs- und Zentrumseffekten.</p> <p>Die HR (95%-KI) der IFN β-1a Gruppe gegen die GA-Gruppe wurde vom zu Cox proportionalen Hazard Model mit der GA-Gruppe als Referenzgruppe berechnet, und die Mediane (oder verschiedene Perzentilen) der Dauer bis zum ersten Schub wurden aus Kaplan-Meier Überlebenskurven geschätzt.</p> <p>Die mittlere Anzahl der T2-aktiven Läsionen pro Patient pro Scan während der 96 Behandlungswochen wurde mit einer nicht-parametrischen ANCOVA nach gereihten Daten analysiert, mit Behandlungs- und Zentrumseffekten und abgestimmt auf Gd-angereicherte Läsionszählungen zur Baseline.</p> <p>Die mittlere Zahl neuer T1 hypointenser Läsionen pro Patient pro Scan und alle stetigen MRT-Daten und die Veränderung im Gehirnvolumen über 2 Jahre wurden mit einer ähnlichen Annäherung analysiert.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit keinen neuen T2-Läsionen und keinen Gd-angereicherten Läsionen (oder andere binäre diskrete Daten)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden mit einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungs- und Zentrumseffekten analysiert.</p> <p>Schubzählungen wurden mit einem Poisson- Regressionsmodell mit Behandlungs- und Zentrumseffekten analysiert (der Logarithmus der bei der Studie verbrachten Zeit wurde als Offset- Variable in dem Modell benutzt).</p> <p>Die jährliche Schubrate wurde für jede Behandlungsgruppe als Gesamtzahl der Schübe über alle Patienten geteilt durch die gesamte bei der Studie verbrachte Zeit über alle Patienten geschätzt.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die am Ende der 96 Wochen schubfrei waren, der Anteil der Patienten mit einer bestätigten Progression nach 6 Monaten, der Anteil der Patienten mit keinen T2-aktiven Läsionen und der Anteil der Patienten mit keinen neuen T1- hypointensen Läsionen wurden mit einem logistischen Regressionsmodell analysiert, das Behandlungs- und Zentrumseffekte berücksichtigte.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die MRT-Intent-To-Treat-Untergruppe umfasste 460 Patienten (230 Patienten in jedem Behandlungsarm).
-	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	<p>IFN β-1a (44 μg, s.c., 3 mal pro Woche): a) 386 Patienten; b) 383 Patienten; c) 386 Patienten;</p> <p>GA (20 mg, s.c., täglich): a) 378 Patienten; b) 375 Patienten; c) 378 Patienten.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>IFN β-1a (44 μg, s.c., 3 mal pro Woche): Abbrüche insgesamt: n = 85 23 wegen unerwünschter Ereignisse 8 wegen Schwangerschaft 2 wegen Protokollverletzungen 4 wegen Erkrankungs-Progression 28 aus anderen Gründen 3 erhielten kein Studienmedikament 17 ohne oder ohne komplette aktuelle Verlaufskontrolle</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		GA (20 mg, s.c., täglich): Abbrüche insgesamt: n = 54 19 wegen unerwünschter Ereignisse 5 wegen Schwangerschaft 2 wegen Protokollverletzungen 7 wegen Erkrankungs-Progression 16 aus anderen Gründen 3 erhielten kein Studienmedikament 2 ohne komplette aktuelle Verlaufskontrolle
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Rekrutierungsphase der Studie begann im Februar 2004 und endete im Dezember 2004. Im September 2007 wurde die Studie beendet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

* Keine Angaben hierzu in der Publikation

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

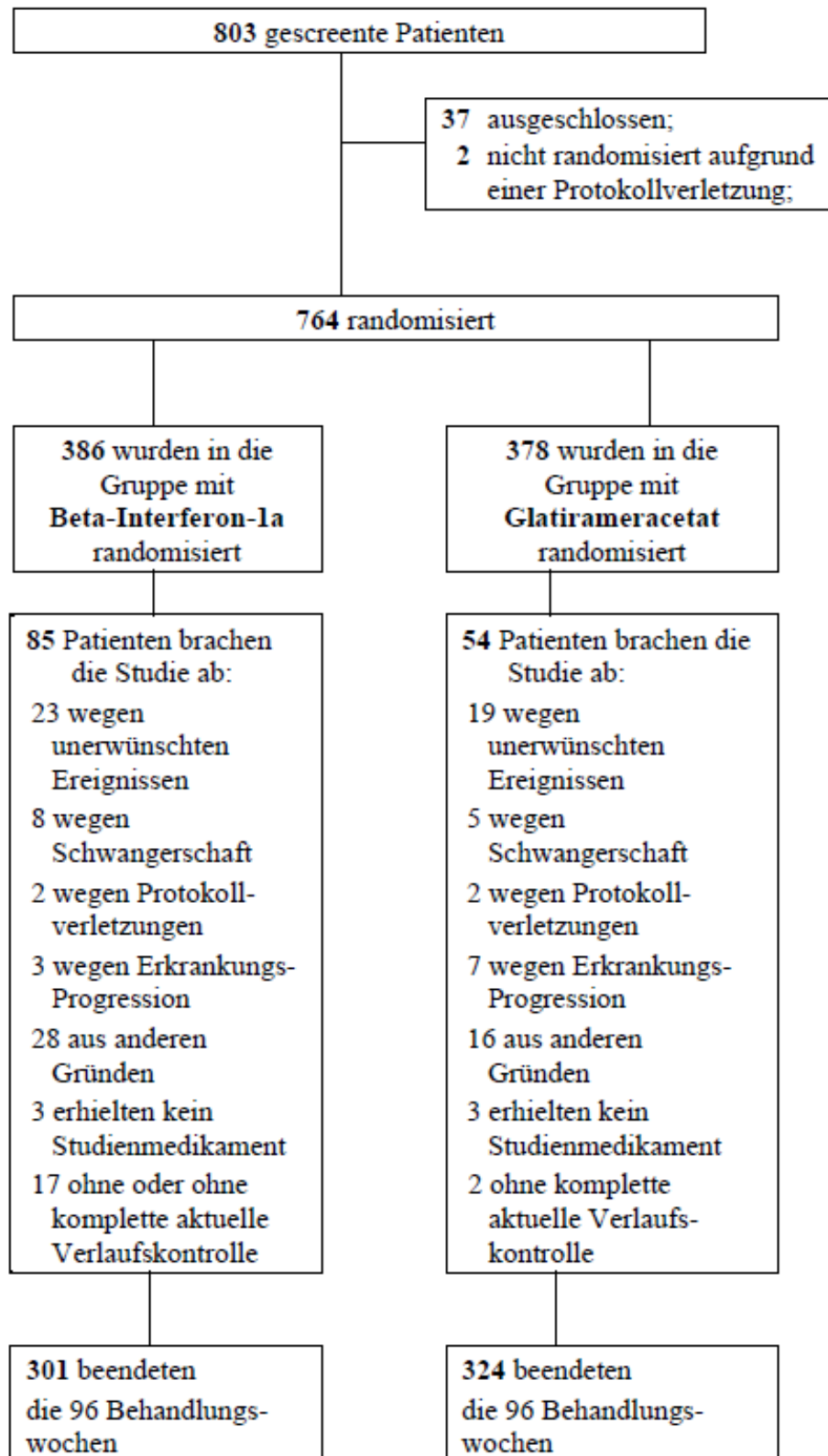


Abbildung 79: Patientenfluss in der Studie REGARD

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-154 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 109MS301

Studie: 109MS301

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Oral BG00012 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (DEFINE) (Full text view). 2013. Adresse: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00420212 . Aufgerufen am: 19.03.2013	A
ICTRP Search Portal. Efficacy and Safety of Oral BG00012 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis DEFINE. 2013. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00420212 . Aufgerufen am: 19.03.2013	B
Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2012;367(12):1098-107.	C
Biogen Idec Ltd. Clinical Study Report: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2012.	D

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:

Es handelt sich bei Studie 109MS301 um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Dosisvergleichsstudie um die Wirksamkeit und Sicherheit von DMF bei Patienten mit RRMS zu untersuchen.

A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Patienten wurden zufällig in die Gruppen

- Placebo
- DMF, 240 mg 2 mal täglich
- DMF, 240 mg 3 mal täglich

im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Dazu erstellte der Sponsor ein Randomisierungsschema und –Codes.

A, B, C, D

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:

Die Randomisierung wurde zentren-übergreifend durch ein zentrales Sprachsteuerungssystem (IVRS) implementiert.

A, B, C, D

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:

Die Patienten waren verblindet.

Um eine Verblindung der Studienbeteiligten zu gewährleisten, waren die Größe, Form, Farbe und Geschmack von Placebo und Wirkstoff gleich.

A, B, C, D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal war über die Gruppenzuteilung der Patienten verblindet.

Um Rückschlüsse aus dem Krankheitsverlauf, dem Ansprechen auf die Medikation usw. auf die Zuteilung des Patienten in einen Behandlungsarm zu vermeiden, wurden Behandlung und Diagnosestellung/Verlaufskontrollen von einander getrennten Gruppen durchgeführt:

- behandelnde Neurologen
- behandelnde Pfleger
- diagnostizierende Neurologen
- diagnostizierende medizinisch technische Assistenten
- diagnostizierende medizinisch radiologische Assistenten

A, B, C, D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe eines interaktiven Sprachsteuerungs-Systems (Interactive Voice Response System, IVRS). Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und/oder Studienpersonal zu führen. Die Patienten wurden angewiesen, die Studienmedikation mindestens 4 Stunden vor einer Kontrolluntersuchung einzunehmen, um eine Entblindung bzgl. der tatsächlichen Behandlung (z. B. durch DMF-typische Flushs) zu vermeiden. Behandlung und Diagnosestellung/Verlaufskontrollen wurden in getrennten Gruppen durchgeführt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anteil Patienten mit Schüben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Schübe wurden durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee ausgewertet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertung aller klinischen Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, wurden nachfolgende Daten nicht in die Auswertung aufgenommen.

In die Auswertung gingen 408 (Placebo), 410 (DMF, 240 mg BID) und 416 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein. Die Daten von Patienten, die keine Schübe vor einem Wechsel der MS-Medikation hatten oder die Studie abgebrochen haben, wurden zum entsprechenden Zeitpunkt zensiert.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diese Endpunkte daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Jährliche Schubrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Schübe wurden durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee ausgewertet.
C

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

Die Auswertung aller klinischen Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, wurden nachfolgende Daten nicht in die Auswertung aufgenommen.

In die Auswertung gingen 408 (Placebo), 410 (DMF, 240 mg BID) und 416 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein. Die Daten von Patienten, die keine Schübe vor einem Wechsel der MS-Medikation hatten oder die Studie abgebrochen haben, wurden zum entsprechenden Zeitpunkt zensiert.

C

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diese Endpunkte daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Steroidbehandelte Schübe**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertung aller klinischen Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, wurden nachfolgende Daten nicht in die Auswertung aufgenommen.

In die Auswertung gingen 408 (Placebo), 410 (DMF, 240 mg BID) und 416 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein. Die Daten von Patienten, die keine Schübe vor einem Wechsel der MS-Medikation hatten oder die Studie abgebrochen haben, wurden zum entsprechenden Zeitpunkt zensiert.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: MS-bezogene Hospitalisierungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet.
C

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

Die Auswertung aller klinischen Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, wurden nachfolgende Daten nicht in die Auswertung aufgenommen. In die Auswertung gingen 408 (Placebo), 410 (DMF, 240 mg BID) und 416 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein.
C

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet.

C

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

Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population für EDSS. Diese umfasste Patienten in der regulären ITT-Population, für die ein EDSS-Wert zu Studienbeginn vorlag. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, konnten nachfolgende Daten in die Auswertung aufgenommen werden, sofern es sich um eine Behinderungsprogression handelte, die vor dem Start der neuen Medikation begonnen hat. In die Auswertung gingen 408 (Placebo), 409 (DMF, 240 mg BID) und 416 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein.

C

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die untersuchenden Neurologen wurden im Umgang mit der EDSS geschult.

A, B, C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die untersuchenden Neurologen wurden im Umgang mit der EDSS geschult. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population für EDSS. Diese umfasste Patienten in der regulären ITT-Population, für die ein EDSS-Wert zu Studienbeginn vorlag. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, konnten nachfolgende Daten in die Auswertung aufgenommen werden, sofern es sich um eine Behinderungsprogression handelte, die vor dem Start der neuen Medikation begonnen hat. In die Auswertung gingen 408 (Placebo), 409 (DMF, 240 mg BID) und 416 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein.

C

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die untersuchenden Neurologen wurden im Umgang mit der EDSS geschult.
A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die untersuchenden Neurologen wurden im Umgang mit der EDSS geschult. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet.

C

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

Die Auswertung aller klinischen Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population . Das ITT-Prinzip wurde für alle Subskalen adäquat umgesetzt. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, wurden nachfolgende Daten nicht in die Auswertung aufgenommen.

Fehlende Werte (vor einem Wechsel der MS-Medikation oder bei Visiten, die dem Wechsel der MS-Medikation folgten) wurden mittels LOCF-Methode fortgeschrieben, sofern Daten hierfür zur Verfügung standen. War dies nicht der Fall, wurde der Mittelwert der Behandlungsgruppe/Visite verwendet .

C

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Lebensqualität mittels SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Auswertung aller klinischen Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population. Der SF-36 wurde für alle Patienten verwendet, für deren lokale Sprache eine validierte Übersetzung zur Verfügung stand. Das ITT-Prinzip wurde für alle Subskalen adäquat umgesetzt. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, wurden nachfolgende Daten nicht in die Auswertung aufgenommen. Fehlende Werte (vor einem Wechsel der MS-Medikation oder bei Visiten, die dem Wechsel der MS-Medikation folgten) wurden mittels eines Modells mit zufälligen Effekten fortgeschrieben.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das
Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet.

C

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

Die Auswertung aller klinischen Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde für den EQ-5D Index-Wert sowie die VAS adäquat umgesetzt. Der EQ-5D wurde für alle Patienten verwendet, für deren lokale Sprache eine validierte Übersetzung zur Verfügung stand. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, wurden nachfolgende Daten nicht in die Auswertung aufgenommen. Fehlende Werte (vor einem Wechsel der MS-Medikation oder bei Visiten, die dem Wechsel der MS-Medikation folgten) wurden mittels eines Modells mit zufälligen Effekten fortgeschrieben.

C

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde für den Index-Wert sowie die VAS adäquat umgesetzt, aber nicht für die Subskalen. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen (Ausnahme: hohes Verzerrungspotenzial für die Subskalen).

Endpunkt: Lebensqualität mittels VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Auswertung aller klinischen Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, wurden nachfolgende Daten nicht in die Auswertung aufgenommen. Fehlende Werte (vor einem Wechsel der MS-Medikation oder bei Visiten, die dem Wechsel der MS-Medikation folgten) wurden mittels eines Modells mit zufälligen Effekten fortgeschrieben. In die Auswertung gingen 408 (Placebo), 410 (DMF, 240 mg BID) und 416 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein.

C

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet.
C

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 408 (Placebo), 410 (DMF, 240 mg BID) sowie 416 (DMF 240 mg TID) Patienten ein.
C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet.

C

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 408 (Placebo), 410 (DMF, 240 mg BID) sowie 416 (DMF 240 mg TID) Patienten ein.

C

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet.
C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 408 (Placebo), 410 (DMF, 240 mg BID) sowie 416 (DMF 240 mg TID) Patienten ein.
C

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet.
C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 408 (Placebo), 410 (DMF, 240 mg BID) sowie 416 (DMF 240 mg TID) Patienten ein.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet.

C

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 408 (Placebo), 410 (DMF, 240 mg BID) sowie 416 (DMF 240 mg TID) Patienten ein.

C

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Reaktionen an der Injektionsstelle

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 408 (Placebo), 410 (DMF, 240 mg BID) sowie 416 (DMF 240 mg TID) Patienten ein.

C

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet.
C

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 408 (Placebo), 410 (DMF, 240 mg BID) sowie 416 (DMF 240 mg TID) Patienten ein.

C

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet.
C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 408 (Placebo), 410 (DMF, 240 mg BID) sowie 416 (DMF 240 mg TID) Patienten ein.
C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet.
C

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der

Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 408 (Placebo), 410 (DMF, 240 mg BID) sowie 416 (DMF 240 mg TID) Patienten ein.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=410; Placebo: n=408). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 109MS302

Studie: 109MS302

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety Study of Oral BG00012 With Active Reference in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (CONFIRM) (Full text view). 2013. Adresse: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00451451 . Aufgerufen am: 19.03.2013	A
ICTRP Search Portal. Efficacy and Safety Study of Oral BG00012 With Active Reference in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis CONFIRM. 2013. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00451451 . Aufgerufen am: 19.03.2013	B
Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2012;367(12):1087-97.	C
Biogen Idec Ltd. Clinical Study Report: A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2012.	D

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:

Es handelt sich bei Studie 109MS302 um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde (Verblindung nur für DMF und Placebo), Placebo-kontrollierte Studie mit Referenz-Behandlung (GA).

A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden zufällig in die Gruppen

- Placebo
- DMF, 240 mg, 2 mal täglich
- DMF, 240 mg, 3 mal täglich
- GA, 20 mg s.c. Injektion, 1 mal täglich

im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert. Dazu erstellte der Sponsor ein Randomisierungsschema und –Codes.

A, B, C, D

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:

Die Randomisierung wurde zentren-übergreifend durch ein zentrales Sprachsteuerungssystem (IVRS) implementiert.

A, B, C, D

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:

Die Patienten waren in den DMF-Gruppen und Placebo verblindet.

Um eine Verblindung der Studienbeteiligten zu gewährleisten, waren die Größe, Form, Farbe und Geschmack von Placebo und DMF gleich.

A, B, C, D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal war über die Gruppenzuteilung der Patienten auf die DMF-Gruppen und Placebo verblindet.

Um Rückschlüsse aus dem Krankheitsverlauf, dem Ansprechen auf die Medikation usw. auf die Zuteilung des Patienten in einen Behandlungsarm zu vermeiden, wurden Behandlung und Diagnosestellung/Verlaufskontrollen in von einander getrennten Gruppen durchgeführt:

- behandelnde Neurologen
- behandelnde Pfleger
- diagnostizierende Neurologen
- diagnostizierende medizinisch technische Assistenten
- diagnostizierende medizinisch radiologische Assistenten

A, B, C, D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe eines IVRS. Die Patienten waren in den DMF-Gruppen sowie für Placebo verblindet. Die Patienten wurden angewiesen, die Studienmedikation mindestens 4 Stunden vor einer Kontrolluntersuchung einzunehmen, um eine Entblindung bzgl. der tatsächlichen Behandlung (z. B. durch DMF-typische) zu vermeiden. GA wurde unverblindet verabreicht. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet. Behandlung und Diagnosestellung/Verlaufskontrollen wurden in getrennten Gruppen durchgeführt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anteil Patienten mit Schüben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet. Schübe wurden durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee ausgewertet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertung aller klinischen Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, wurden nachfolgende Daten nicht in die Auswertung aufgenommen.

In die Auswertung gingen 363 (Placebo), 359 (DMF, 240 mg BID) und 345 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein. Die Daten von Patienten, die keine Schübe vor einem Wechsel der MS-Medikation hatten oder die Studie abgebrochen haben, wurden zum entsprechenden Zeitpunkt zensiert.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diese Endpunkte daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Jährliche Schubrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen

verblindet. Schübe wurden durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee ausgewertet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertung aller klinischen Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, wurden nachfolgende Daten nicht in die Auswertung aufgenommen.

In die Auswertung gingen 363 (Placebo), 359 (DMF, 240 mg BID) und 345 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein. Die Daten von Patienten, die keine Schübe vor einem Wechsel der MS-Medikation hatten oder die Studie abgebrochen haben, wurden zum entsprechenden Zeitpunkt zensiert.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diese Endpunkte daher als niedrig einzustufen.

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

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet.

C

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

Die Auswertung aller klinischen Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, wurden nachfolgende Daten nicht in die Auswertung aufgenommen. In die Auswertung gingen 363 (Placebo), 359 (DMF, 240 mg BID) und 345 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein.

C

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: MS-bezogene Hospitalisierungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Auswertung aller klinischen Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, wurden nachfolgende Daten nicht in die Auswertung aufgenommen. In die Auswertung gingen 363 (Placebo), 359 (DMF, 240 mg BID) und 345 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein.

C

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das
Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet.

C

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

Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population für EDSS. Diese umfasste Patienten in der regulären ITT-Population, für die ein EDSS-Wert zu Studienbeginn vorlag. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, konnten nachfolgende Daten in die Auswertung aufgenommen werden, sofern es sich um eine Behinderungsprogression handelte, die vor dem Start der neuen Medikation begonnen hat. In die Auswertung gingen 363 (Placebo), 359 (DMF, 240 mg BID) und 345 (DMF, 240 mg BID) Patienten ein.

C

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die untersuchenden Neurologen wurden im Umgang mit der EDSS geschult.

A, B, C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die untersuchenden Neurologen wurden im Umgang mit der EDSS geschult. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population für EDSS. Diese umfasste Patienten in der regulären ITT-Population, für die ein EDSS-Wert zu Studienbeginn vorlag. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, konnten nachfolgende Daten in die Auswertung aufgenommen werden, sofern es sich um eine Behinderungsprogression handelte, die vor dem Start der neuen Medikation begonnen hat. In die Auswertung gingen 363 (Placebo), 359 (DMF, 240 mg BID) und 345 (DMF, 240 mg BID)

Patienten ein.
C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die untersuchenden Neurologen wurden im Umgang mit der EDSS geschult.
A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die untersuchenden Neurologen wurden im Umgang mit der EDSS geschult. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Behinderungsprogression mittels MSFC

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende

Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertung aller klinischen Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde für alle Subskalen adäquat umgesetzt. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, wurden nachfolgende Daten nicht in die Auswertung aufgenommen.

Fehlende Werte (vor einem Wechsel der MS-Medikation oder bei Visiten, die dem Wechsel der MS-Medikation folgten) wurden mittels LOCF-Methode fortgeschrieben, sofern Daten hierfür zur Verfügung standen. War dies nicht der Fall, wurde der Mittelwert der Behandlungsgruppe/Visite verwendet.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Lebensqualität mittels SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertung aller klinischen Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population. Der SF-36 wurde für alle Patienten verwendet, für deren lokale Sprache eine validierte Übersetzung zur Verfügung stand. Das ITT-Prinzip wurde für alle Subskalen adäquat umgesetzt. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, wurden nachfolgende Daten nicht in die Auswertung aufgenommen. Fehlende Werte (vor einem Wechsel der MS-Medikation oder bei Visiten, die dem Wechsel der MS-Medikation folgten) wurden mittels eines Modells mit zufälligen Effekten fortgeschrieben.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet.
C

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

Die Auswertung aller klinischen Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde für den EQ-5D Index-Wert sowie die

VAS adäquat umgesetzt. Der EQ-5D wurde für alle Patienten verwendet, für deren lokale Sprache eine validierte Übersetzung zur Verfügung stand. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, wurden nachfolgende Daten nicht in die Auswertung aufgenommen. Fehlende Werte (vor einem Wechsel der MS-Medikation oder bei Visiten, die dem Wechsel der MS-Medikation folgten) wurden mittels eines Modells mit zufälligen Effekten fortgeschrieben.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde für den Index-Wert sowie die VAS adäquat umgesetzt, aber nicht für die Subskalen. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen (Ausnahme: hohes Verzerrungspotenzial für die Subskalen).

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

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet.

C

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

Die Auswertung aller klinischen Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population. In die Auswertung gingen 363 (Placebo), 359 (DMF, 240 mg BID) und 345 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein. Hat ein Patient die MS-Medikation gewechselt, wurden nachfolgende Daten nicht in die Auswertung aufgenommen. Fehlende Werte (vor einem Wechsel der MS-Medikation oder bei Visiten, die dem Wechsel der MS-Medikation folgten) wurden mittels eines Modells mit zufälligen Effekten fortgeschrieben.

C

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesamtrate Todesfälle

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 363

(Placebo), 359 (DMF, 240 mg BID) und 344 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein.
C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 363 (Placebo), 359 (DMF, 240 mg BID) und 344 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 363 (Placebo), 359 (DMF, 240 mg BID) und 344 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die

Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 363 (Placebo), 359 (DMF, 240 mg BID) und 344 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet.

C

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 363 (Placebo), 359 (DMF, 240 mg BID) und 344 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein.

C

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Reaktionen an der Injektionsstelle

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 363 (Placebo), 359 (DMF, 240 mg BID) und 344 (DMF, 240 mg TID) Patienten

ein.
C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das
Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Grippeähnliche Symptome**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 363 (Placebo), 359 (DMF, 240 mg BID) und 344 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 363 (Placebo), 359 (DMF, 240 mg BID) und 344 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Patienten und das vollständige Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit Placebo und DMF verblindet. Untersuchende Neurologen/Endpunkterheber waren bzgl. aller Behandlungsgruppen verblindet.

C

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

Grundlage für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte war die

Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in derjenigen Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, sofern sie die zugewiesene Studienmedikation über mindestens 50 % der Behandlungszeit eingenommen haben. In die Auswertung gingen 363 (Placebo), 359 (DMF, 240 mg BID) und 344 (DMF, 240 mg TID) Patienten ein.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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

ja nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst (DMF BID: n=359; Placebo: n=363). Die Studie erfolgte doppelblind. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der Behandlung mit DMF und Placebo verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-156 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BECOME

Studie: BECOME

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. Neurology. 2009;72(23):1976-83. Epub 2009/03/13.	A
Cadavid D, Kim S, Peng B, Skurnick J, Younes M, Hill J, et al. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis. Multiple sclerosis. 2011;17(9):1113-21. Epub 2011/05/27.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte randomisiert. Eine genauere Beschreibung liegt nicht vor.

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:

Die Gruppenzuteilung erfolgte randomisiert. Eine genauere Beschreibung liegt nicht vor.

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:

Eine Verblindung der Patienten war nicht möglich, bedingt durch die charakteristischen Erscheinungen nach der Injektionsgabe der einzelnen Medikamente.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und der behandelnde Arzt waren nicht verblindet. Der Arzt, der die Untersuchungen durchführte, war verblindet.

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:

Zwar waren Patienten und Behandler nicht verblindet, aber die Endpunkterheber waren verblindet. Ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat war und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, war bei diesen Studien teilweise unklar, der Einfluss auf das Ergebnis wird als irrelevant betrachtet. Ansonsten gab es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Jährliche Schubrate****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der verblindete, untersuchende Neurologe verifizierte den Schub basierend auf einer Verschlechterung anhand der SNRS oder der EDSS.

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

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

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Anteil Patienten mit Schüben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der verblindete, untersuchende Neurologe verifizierte den Schub basierend auf einer Verschlechterung anhand der SNRS oder der EDSS.

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der verblindete, untersuchende Neurologe verifizierte Schübe basierend auf einer Verschlechterung anhand der SNRS oder der EDSS. Daher ist anzunehmen, dass auch der EDSS verblindet erhoben wurde

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

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Tabelle 4-157 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BEYOND

Studie: BEYOND**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. Lancet Neurol. 2009;8(10):889-97. Epub 2009/09/05.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

SAS-basierte-block-Randomisierung mit Stratifizierung.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Randomisierungsschema wurde angewendet. Die unterschiedlichen
Medikationen waren identisch in Beschriftung, Aussehen und Verpackung.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Ärzte und die Patienten waren bzgl. der Studienmedikation nicht
verblindet..

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Ärzte und die Patienten waren bzgl. der Studienmedikation nicht verblindet.

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:

Zwar waren Patienten und Behandler nicht verblindet, aber die Endpunkterheber waren verblindet. Ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat war und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, war bei diesen Studien teilweise unklar, der Einfluss auf das Ergebnis wird als irrelevant betrachtet. Ansonsten gab es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Jährliche Schubrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der neurologischen Endpunkte wie Schübe erfolgte durch einen verblindeten Studienneurologen.

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

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Anteil Patienten mit Schüben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der neurologischen Endpunkte wie Schübe erfolgte durch einen verblindeten Studienneurologen.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der EDSS erfolgte durch einen verblindeten Studienneurologen.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Gesamtrate Todesfälle

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden vom unverblindeten behandelnden Neurologen erfasst. Patienten erwähnten keine unerwünschten Ereignisse gegenüber dem verblindeten Studienneurologen.

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab. Da die Verblindung nicht relevant für die unerwünschten Ereignisse ist, wurde das Verzerrungspotential trotzdem als niedrig bewertet.

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

Unerwünschte Ereignisse wurden vom unverblindeten behandelnden Neurologen erfasst. Patienten erwähnten keine unerwünschten Ereignisse

gegenüber dem verblindeten Studienneurologen.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab. Da die Verblindung nicht relevant für die unerwünschten Ereignisse ist, wurde das Verzerrungspotential trotzdem als niedrig bewertet.

Endpunkt: Grippeähnliche Symptome

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden vom unverblindeten behandelnden Neurologen erfasst. Patienten erwähnten keine unerwünschten Ereignisse gegenüber dem verblindeten Studienneurologen.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab. Da die Verblindung nicht relevant für die unerwünschten Ereignisse ist, wurde das Verzerrungspotential trotzdem als niedrig bewertet.

Tabelle 4-158 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bornstein

Studie: Bornstein

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 1987;317(7):408-14. Epub 1987/08/13.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

In dieser Matched-Pair-Studie wurde die Zuteilung des matched Patienten bestimmt durch die Randomisierung des ersten Patienten.

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:

In dieser Matched-Pair-Studie wurde die Zuteilung des matched Patienten

bestimmt durch die Randomisierung des ersten Patienten.

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten waren verblindet und mussten sich spritzen entweder mit 20 mg Cop 1 aufgelöst in 1 ml Salzlösung oder nur Salzlösung 1 mal täglich für 2 Jahre.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein verblindeter Neurologe machte nach jeder Visite die neurologischen Untersuchungen und Status Einschätzungen. Die Selbsteinschätzung des Patienten bzgl. Nebenwirkungen und Veränderungen im Neurologischen Status wurde dem klinischen Assistenten berichtet, der nicht verblindet war. Der Neurologe und Patient vermieden es über Nebenwirkungen zu reden.

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:

Lediglich die Erzeugung der Randomisierungssequenz bzw. die Verdeckung der Gruppenzuteilung war teilweise nicht klar aus der Publikation erkennbar. Der Einfluss auf das Ergebnis wird als irrelevant betrachtet. Zudem gab es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Jährliche Schubrate****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der verblindete Neurologe verifizierte den Schub basierend auf den Studienkriterien.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Anteil Patienten mit Schüben**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der verblindete Neurologe verifizierte den Schub basierend auf den Studienkriterien.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in allen Fällen als „niedrig“ eingestuft wurde, jeweils der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

EDSS-Bewertungen wurden von einem verblindeten Neurologen durchgeführt.

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

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Calabrese

Studie: Calabrese

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple sclerosis. 2012;18(4):418-24. Epub 2011/01/14.	

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:

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung in die drei Behandlungarme erfolgte gemäß Studienplanung randomisiert, daher handelt es sich bei der Betrachtung dieser drei Arme um ein RCT. Dem Nichtbehandlungsarm wurden die Patienten nicht randomisiert zugeteilt, daher erfüllt nicht die gesamte Studie die Kriterien eines RCT. Die folgende Beschreibung des Verzerrungspotentials für randomisierte Studien bezieht sich auf den betrachteten Teil der Studie der drei Behandlungsarme.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben in der Publikation.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben in der Publikation.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Es liegt nur die Publikation Calabrese 2012 vor. Daher kann keine Einschätzung auf Grundlage vergleichender Betrachtungen der Publikation mit Studienprotokoll, Studienbericht, Studienregistereinträgen o.ä. erfolgen.Es werden nur die Ergebnisse der Änderung des EDSS Score nach 24 Monaten berichtet, die Ergebnisse nach 12 Monaten nicht. Es liegen jedoch keine weiteren Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Für die Betrachtung der drei Behandlungsarme sind keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte festgestellt worden, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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

Begründung für die Einstufung:

Da nicht alle Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotentials in der Publikation enthalten sind und keine weiteren ausführlicheren Informationen zu der Studie wie Studienprotokoll, Studienbericht oder Studienregistereinträge vorliegen, kann keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden, die die Möglichkeit einer relevanten Verzerrung ausschließt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Jährliche Schubrate****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben in der Publikation.

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

14,5 % der randomisierten Patienten gingen verloren, zu denen keine Daten publiziert sind. Die Darstellung in der Publikation zum Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist unzureichend und lässt keine abschließende Abschätzung zu. Es wurden keine Ergebnisse einer ITT-Analyse berichtet, sondern einer Per-Protokoll-Analyse.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegt nur die Publikation Calabrese 2012 vor. Daher kann keine Einschätzung auf Grundlage vergleichender Betrachtungen der Publikation mit Studienprotokoll, Studienbericht, Studienregistereinträgen o.ä. erfolgen. Es liegen jedoch keine weiteren Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es wurden keine Ergebnisse einer ITT-Analyse berichtet, sondern nur die einer Per-Protokoll-Analyse.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da nicht alle Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotentials in der Publikation enthalten sind und keine weiteren ausführlicheren Informationen zu der Studie wie Studienprotokoll, Studienbericht oder Studienregistereinträge vorliegen, kann keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden, die die Möglichkeit einer relevanten Verzerrung ausschließt.

Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Copolymer 1 MS

Studie: Copolymer 1 MS**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Neurology</i> . 1995;45(7):1268-76.	A
Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. <i>Neurology</i> . 1998;50(3):701-8. Epub 1998/04/01.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein zentralisiertes Randomisierungsschema wurde angewendet.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein verblindeter Neurologe machte an jeder Visite die neurologischen Untersuchungen und Status Einschätzungen. Die Selbsteinschätzung der Patienten bzgl. Nebenwirkungen und Veränderungen im Neurologischen Status wurde dem klinischen Assistenten berichtet, der nicht verblindet war. Der Neurologe und Patient vermieden es über Nebenwirkungen zu reden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben in der Publikation.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vor, die Gruppenteilung erfolgte verdeckt, sowohl Patient als auch Behandler waren verblindet (doppelblind). Zudem gab es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Jährliche Schubrate****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der verblindete Neurologe verifizierte den Schub basierend auf den Studienkriterien.

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

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Anteil Patienten mit Schüben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja 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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

EDSS-Bewertungen wurden von einem verblindeten Neurologen durchgeführt.

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

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Etemadifar

Studie: Etemadifar

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2006;113(5):283-7. Epub 2006/04/25.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Randomisierte und zufällige Zuteilung zur Behandlungsgruppe. Jedoch keine nähere Beschreibung.

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:

Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig, ist aber nicht genauer beschrieben.

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:

Die Patienten waren unverblindet und bekamen entweder 250 µg Betaferon jeden zweiten Tag s.c. für 24 Monate oder 1 mal wöchentlich i.m. 30 µg Avonex für 24 Monate oder s.c. 44 µg Rebif 3 mal wöchentlich für 24 Monate.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Arzt, der die klinische Beurteilung machte, war verblindet..

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:

Zwar waren die Patienten nicht verblindet, aber die Endpunkterheber und Behandler waren verblindet. Ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat war und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, war bei diesen Studien teilweise unklar, der Einfluss auf das Ergebnis wird als irrelevant betrachtet. Ansonsten gab es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anteil Patienten mit Schüben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Klinische Beurteilung erfolgte durch einen verblindeten Arzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Eine ITT Population wurde nicht definiert.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene Fällen als „niedrig“ eingestuft wurde, jeweils der Endpunkterheber verblindet war und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab. Da für die Studie grundsätzlich keine ITT-Population definiert wurde und alle randomisierten Patienten ausgewertet wurden, wurde das Verzerrungspotential trotzdem auf Ebene dieser Endpunkte als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Jährliche Schubrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Klinische Beurteilung erfolgte durch einen verblindeten Arzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Eine ITT Population wurde nicht definiert.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene Fällen als „niedrig“ eingestuft wurde, jeweils der Endpunkterheber verblindet war und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab. Da für die Studie grundsätzlich keine ITT-Population definiert wurde und alle randomisierten Patienten ausgewertet wurden, wurde das Verzerrungspotential trotzdem auf Ebene dieser Endpunkte als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EVIDENCE

Studie: EVIDENCE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. Neurology. 2002;59(10):1496-506. Epub 2002/11/27.	A
Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. Clin Ther. 2007;29(9):2031-48. Epub 2007/11/24.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Eine computergenerierte Randomisierungsliste wurde erstellt. Die Gruppenzuteilung erfolgte über ein zentrales Telefonrandomisierungssystem.

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:

Ein zentralisiertes Randomisierungsschema wurde angewendet. Die Patienten konnten nicht verblindet werden.

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:

Die Patienten waren unverblindet und mussten ihre 24 wöchige Behandlung mit Rebif® 44 µg oder mit Avonex® 30 µg vor verblindetem Personal geheim halten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Vor der Randomisierung wurde pro Zentrum ein Arzt bestimmt, der verblindet die

Studienvisiten durchführt und ein Arzt, der unverblindet für die Behandlung zuständig ist. Bedingt durch die unterschiedliche Medikationsdarreichungsform der beiden Medikamente konnten die Patienten und die behandelnden Ärzte nicht verblindet werden.

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:

Zwar waren Patienten und Behandler nicht verblindet, aber die Endpunkterheber waren verblindet. Ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat war und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, war bei diesen Studien teilweise unklar, der Einfluss auf das Ergebnis wird als irrelevant betrachtet. Ansonsten gab es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Jährliche Schubrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der verblindete Studienneurologe verifizierte den Schub basierend auf den Studienkriterien.

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

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

Der verblindete Studienneurologe verifizierte den Schub basierend auf den Studienkriterien.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Gesamtrate Todesfälle

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden vom verblindeten Studienneurologen erfasst.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

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

Unerwünschte Ereignisse wurden vom verblindeten Studienneurologen erfasst.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Grippeähnliche Symptome

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden vom verblindeten Studienneurologen erfasst.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IFNB MS

Studie: IFNB MS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Duquette P, Girard M, Despault L, DuBois R, Knobler RL, Lublin FD, et al. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Neurology</i> . 1993;43(4 I):655-61.	A
Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A, Li D, Langdon D, Goodin DS, et al. Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS. <i>Neurology</i> . 2010;74(23):1877-85. Epub 2010/06/10.	B
Sibley WA. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial. <i>Neurology</i> . 1995;45(7):1277-85.	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar nein

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

Ein zentralisiertes Randomisierungsschema wurde angewendet.

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten waren verblindet und mussten sich spritzen entweder mit IFNB 1,6 MIU, IFNB 8 MIU oder Placebo (Albumin und Dextrose) jeden 2. Tag für 2 Jahre.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2 Ärzte in jedem Zentrum wurden für die Studie bestimmt: Ein Neurologe, der die Studienvisiten durchführte, aber nicht unerwünschte Ereignisse erfasste, und ein behandelnder Neurologe, der die unerwünschten Ereignisse erfasste. Alle Personen am Zentrum waren verblindet..

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:

Es liegt eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vor, die Gruppenteilung erfolgte verdeckt, sowohl Patient als auch Behandler waren verblindet (doppelblind). Zudem gab es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Jährliche Schubrate****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der verblindete behandelnde Neurologe verifizierte den Schub basierend auf den Studienkriterien.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Anteil Patienten mit Schüben**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der verblindete behandelnde Neurologe verifizierte den Schub basierend auf den Studienkriterien.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Grippeähnliche Symptome**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden von einem verblindeten behandelnden Neurologen erfasst..

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie INCOMIN

Studie: INCOMIN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). Lancet. 2002;359(9316):1453-60. Epub 2002/05/04.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Erstellung einer computergenerierten Randomisierungsliste.

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:

Ein Randomisierungsschema wurde angewendet. Die Patienten konnten nicht verblindet werden.

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:

Die Patienten waren unverblindet und mussten entweder 250 µg IFN-β-1b jeden zweiten Tag s.c. spritzen oder 30 µg IFN-β-1a i.m..

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle klinischen Endpunkte wurden unverblindet erhoben. Die Auswertung der MRI Analyse fand extern statt. Die diesbezügliche potenzielle Verzerrung der Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeitsendpunkte dürfte aber marginal sein, da klinische Ergebnisse konsistent mit den MRT-Ergebnissen waren. Die MRT-Ergebnisse wurden durch einen Neuroradiologen verifiziert, der bzgl. der Studienmedikation und Charakteristika der Patienten verblindet war.

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 klinischen Endpunkte wurden in einem offenen Studiendesign erhoben. Die diesbezügliche potenzielle Verzerrung der Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeitsempunkte dürfte aber marginal sein, da klinische Ergebnisse konsistent mit den MRT-Ergebnissen waren. Die MRT-Ergebnisse wurden durch einen Neuroradiologen verifiziert, der bzgl. der Studienmedikation und Charakteristika der Patienten verblindet war.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Jährliche Schubrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle klinischen Endpunkte wurden unverblindet erhoben. Die diesbezügliche potenzielle Verzerrung der Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeitsempunkte dürfte aber marginal sein, da klinische Ergebnisse konsistent mit den MRT-Ergebnissen waren. Die MRT-Ergebnisse wurden durch einen Neuroradiologen verifiziert, der bzgl. der Studienmedikation und Charakteristika der Patienten verblindet war.

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 klinischen Endpunkte wurden unverblindet erhoben. Die diesbezügliche potenzielle Verzerrung der Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeitsendpunkte dürfte aber marginal sein, da klinische Ergebnisse konsistent mit den MRT-Ergebnissen waren. Die MRT-Ergebnisse wurden durch einen Neuroradiologen verifiziert, der bzgl. der Studienmedikation und Charakteristika der Patienten verblindet war.

Endpunkt: Anteil Patienten mit Schüben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle klinischen Endpunkte wurden unverblindet erhoben. Die diesbezügliche potenzielle Verzerrung der Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeitsendpunkte dürfte aber marginal sein, da klinische Ergebnisse konsistent mit den MRT-Ergebnissen waren. Die MRT-Ergebnisse wurden durch einen Neuroradiologen verifiziert, der bzgl. der Studienmedikation und Charakteristika der Patienten verblindet war.

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 klinischen Endpunkte wurden unverblindet erhoben. Die diesbezügliche potenzielle Verzerrung der Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeitsendpunkte dürfte aber marginal sein, da klinische Ergebnisse konsistent mit den MRT-Ergebnissen waren. Die MRT-Ergebnisse wurden durch einen Neuroradiologen verifiziert, der bzgl. der Studienmedikation und Charakteristika der Patienten verblindet war.

Endpunkt: Steroidbehandelte Schübe

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle klinischen Endpunkte wurden unverblindet erhoben. Die diesbezügliche potenzielle Verzerrung der Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeitsendpunkte dürfte aber marginal sein, da klinische Ergebnisse konsistent mit den MRT-Ergebnissen waren. Die MRT-Ergebnisse wurden durch einen Neuroradiologen verifiziert, der bzgl. der Studienmedikation und Charakteristika der Patienten verblindet war.

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 klinischen Endpunkte wurden unverblindet erhoben. Die diesbezügliche potenzielle Verzerrung der Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeitsempunkte dürfte aber marginal sein, da klinische Ergebnisse konsistent mit den MRT-Ergebnissen waren. Die MRT-Ergebnisse wurden durch einen Neuroradiologen verifiziert, der bzgl. der Studienmedikation und Charakteristika der Patienten verblindet war.

Endpunkt: Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle klinischen Endpunkte wurden unverblindet erhoben. Die diesbezügliche potenzielle Verzerrung der Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeitsempunkte dürfte aber marginal sein, da klinische Ergebnisse konsistent mit den MRT-Ergebnissen waren. Die MRT-Ergebnisse wurden durch einen Neuroradiologen verifiziert, der bzgl. der Studienmedikation und Charakteristika der Patienten verblindet war.

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

Begründung für die Einstufung:

Alle klinischen Endpunkte wurden unverblindet erhoben. Die diesbezügliche potenzielle Verzerrung der Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeitsendpunkte dürfte aber marginal sein, da klinische Ergebnisse konsistent mit den MRT-Ergebnissen waren. Die MRT-Ergebnisse wurden durch einen Neuroradiologen verifiziert, der bzgl. der Studienmedikation und Charakteristika der Patienten verblindet war.

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

Klinische Endpunkte wurden unverblindet erfasst.

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 klinischen Endpunkte wurden unverblindet erhoben.

Endpunkt: Grippeähnliche Symptome

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Klinische Endpunkte wurden unverblindet erfasst.

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 klinischen Endpunkte wurden unverblindet erhoben.

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MSCRG

Studie: MSCRG

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann Neurol. 1996;39(3):285-94. Epub 1996/03/01.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
 nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

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

2.

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

- ja** **unklar** **nein**

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

Die „Efron´s biased coin method“ wurde für die Randomisierung verwendet.
 Angaben zur Verwendung von identisch aussehenden, nummerierten oder

kodierten Arzneimittelbehältern fehlen.

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten waren verblindet und besprachen keine medizinischen Angelegenheiten mit den unabhängigen Ärzten, die den EDSS Score ermittelten. Die Injektionen (30 µg) wurden wöchentlich von der Study Nurse oder angewiesenem lokalem Personal bis zu 104 Wochen verabreicht. 24 Stunden vor und nach den Injektionen wurde außerdem 650 mg Acetaminophen verabreicht.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde, verblindete Arzt evaluierte die Laborresultate, untersuchte den Patienten und traf alle medizinischen Entscheidungen. Ein unabhängiger, verblindeter Studienarzt ermittelte den EDSS.

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:

Lediglich die Erzeugung der Randomisierungssequenz bzw. die Verdeckung der Gruppenzuteilung war teilweise nicht klar aus der Publikation erkennbar. Der Einfluss auf das Ergebnis wird als irrelevant betrachtet. Zudem gab es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Jährliche Schubrate****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Falls der verblindete Studienarzt den Patienten zur Zeit des Schubes nicht untersuchen konnte, wurde die Untersuchung auf Band aufgenommen gemäß eines standardisierten Skripts und danach vom Studienarzt bewertet.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Anteil Patienten mit Schüben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Falls der verblindete Studienarzt den Patienten zur Zeit des Schubes nicht untersuchen konnte, wurde die Untersuchung auf Band aufgenommen gemäß eines standardisierten Skripts und danach vom Studienarzt bewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der EDSS wurde von einem unabhängigen Studienarzt festgelegt.

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal war bzgl. der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

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

ja **nein**

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Grippeähnliche Symptome**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Klinische Endpunkte wurden unverblindet erfasst.

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 klinischen Endpunkte wurden unverblindet erhoben.

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PRISMS

Studie: PRISMS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Ebers GC, Rice G, Lesaux J, Paty D, Oger J, Li DKB, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. Lancet. 1998;352(9139):1498-504.	A
Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. Eur J Neurol. 2005;12(8):649-56. Epub 2005/08/02.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

. Es fand eine computergenerierte Randomisierung statt.

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:

Es fand eine computergenerierte Randomisierung statt. Angaben zur Verwendung von identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimittelbehältern sind vorhanden.

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:

Das Personal am Zentrum und die Patienten waren verblindet. IFN- β -1a (Rebif, Ares-Serono) 22 μ g oder 44 μ g oder Placebo wurde 3 mal wöchentlich als Injektion verabreicht.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vor, die Gruppenteilung erfolgte verdeckt, sowohl Patient als auch Behandler waren verblindet (doppelblind). Zudem gab es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Jährliche Schubrate

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein behandelnder Neurologe war verantwortlich für die generelle Behandlung des Patienten was auch die Behandlung unerwünschter Ereignisse einschloss. Ein beurteilender Neurologe war verantwortlich für die neurologische Beurteilung und Nachbetreuung der Schübe. Alle Einstichstellen wurden verdeckt bei der neurologischen Untersuchung um abzusichern, dass die Verblindung nicht beeinträchtigt wurde wegen lokalen Reaktionen.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Anteil Patienten mit Schüben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein behandelnder Neurologe war verantwortlich für die generelle Behandlung des Patienten was auch die Behandlung unerwünschter Ereignisse einschloss. Ein beurteilender Neurologe war verantwortlich für die neurologische Beurteilung und Nachbetreuung der Schübe. Alle Einstichstellen wurden verdeckt bei der neurologischen Untersuchung um abzusichern, dass die Verblindung nicht beeinträchtigt wurde wegen lokalen Reaktionen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

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

Ein behandelnder Neurologe war verantwortlich für die generelle Behandlung des Patienten was auch die Behandlung unerwünschter Ereignisse einschloss. Ein beurteilender Neurologe war verantwortlich für die neurologische Beurteilung und Nachbetreuung der Schübe. Alle Einstichstellen wurden verdeckt bei der neurologischen Untersuchung um abzusichern, dass die Verblindung nicht beeinträchtigt wurde wegen lokalen Reaktionen.

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein behandelnder Neurologe war verantwortlich für die generelle Behandlung des Patienten was auch die Behandlung unerwünschter Ereignisse einschloss. Ein beurteilender Neurologe war verantwortlich für die neurologische Beurteilung und Nachbetreuung der Schübe. Alle Einstichstellen wurden verdeckt bei der neurologischen Untersuchung um abzusichern, dass die Verblindung nicht beeinträchtigt wurde wegen lokalen Reaktionen.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Gesamtrate Todesfälle**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden von einem verblindeten, behandelnden Neurologen erfasst.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden von einem verblindeten, behandelnden Neurologen erfasst.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

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

Unerwünschte Ereignisse wurden von einem verblindeten, behandelnden Neurologen erfasst.

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REGARD

Studie: REGARD

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. Lancet Neurol. 2008;7(10):903-14. Epub 2008/09/16.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

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

Erstellung einer computergenerierten Randomisierungsliste, stratifiziert bei Zentrum.

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:

Die Information ist aus der Publikation nicht erkennbar.

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:

Die Patienten waren unverblindet und bekamen entweder 44 µg IFN-β-1a 3 mal wöchentlich s.c. oder täglich 20 mg GA s.c. für 96 Wochen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und der behandelnde Arzt waren nicht verblindet. Der Arzt, der die Endpunkte (z. B. EDSS) erhob, war verblindet.

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:

Zwar waren Patienten und Behandler nicht verblindet, aber die Endpunkterheber waren verblindet. Ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat war und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, war bei diesen Studien teilweise unklar, der Einfluss auf das Ergebnis wird als irrelevant betrachtet. Ansonsten gab es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Jährliche Schubrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der verblindete Neurologe verifizierte den Schub basierend auf den Studienkriterien und kommunizierte mit dem Patienten nur, wenn erforderlich, um die EDSS oder einen Schub zu erfassen.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Anteil Patienten mit Schüben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der verblindete Neurologe verifizierte den Schub basierend auf den Studienkriterien und kommunizierte mit dem Patienten nur, wenn erforderlich, um die EDSS oder einen Schub zu erfassen.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Steroidbehandelte Schübe**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der verblindete Neurologe verifizierte den Schub basierend auf den Studienkriterien und kommunizierte mit dem Patienten nur, wenn erforderlich, um die EDSS oder einen Schub zu erfassen.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der verblindete Neurologe verifizierte den Schub basierend auf den Studienkriterien und kommunizierte mit dem Patienten nur wenn erforderlich um die EDSS oder einen Schub zu erfassen.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab.

Endpunkt: Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es geht von Seiten der Publikation nicht hervor wer die unerwünschten Ereignisse erfasst hat.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab. Da die Verblindung nicht relevant für die unerwünschten Ereignisse ist, wurde das Verzerrungspotential trotzdem als niedrig bewertet.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es geht von Seiten der Publikation nicht hervor wer die unerwünschten Ereignisse erfasst hat.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab. Da die Verblindung nicht relevant für die unerwünschten Ereignisse ist, wurde das Verzerrungspotential trotzdem als niedrig bewertet.

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

Es geht von Seiten der Publikation nicht hervor wer die unerwünschten Ereignisse erfasst hat.

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:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab. Da die Verblindung nicht relevant für die unerwünschten Ereignisse ist, wurde das Verzerrungspotential trotzdem als niedrig bewertet.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; 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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
