Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Teriflunomid (AUBAGIO®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 B

Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 16.07.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **6**
Abkürzungsverzeichnis **7**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **9**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 10
4.2 Methodik 13
4.2.1 Fragestellung 13
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 15
4.2.3 Informationsbeschaffung 16
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 16
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 17
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 18
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 19
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 20
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 21
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 22
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 22
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 23
4.2.5.3 Meta-Analysen 23
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 25
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 25
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 26
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 29
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 29
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 29
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 29
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 31
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 33
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 34
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 35
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 36
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 36
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 38
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 39
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 39
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 44
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 46

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 46
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 46
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 46
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 47
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 47
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 47
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 50
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 50
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 50
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 50
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 51
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 52
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 52
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 53
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 53
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 53
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 53
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 54
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 55
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 55
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 56
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 56
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 56
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 56
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 56
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 60
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 60
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 60
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 61
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 61
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 61
4.6 Referenzliste ... 62
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 65
Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche ... 69
Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 69
Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen ... 69
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 70
Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche ... 71
Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 71
Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen ... 71
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 72
Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche ... 72
Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 72
Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen ... 72
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 73
Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 73
Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche ... 95
Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 96
Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen ... 96
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 97
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 100

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 10
Tabelle 4-2: Ein-und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 15
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 30
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 30
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 34
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 35
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 36
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 37
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 38
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 38
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 39
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 39
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 42
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 42
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 43
Tabelle 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 45
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 45
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 47
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 48
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 48
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 49

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 49
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 51
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 52
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 52
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 52
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 55
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 55
Tabelle 4-29: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 60
Tabelle 4-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> 98
Tabelle 4-31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> 101

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 32

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 33

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 43

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EG	Europäische Gemeinschaft
EMBASE	Excerpta Medica Database
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MTC	Mixed Treatment Comparison
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RRMS	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	**Bedeutung**
WHO	World Health Organization
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Teriflunomid zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS). Gegenstand dieses Dossiers ist ausschließlich die neu hinzugekommene Population der Kinder und Jugendlichen (≥10 bis <18 Jahre) mit RRMS. Für erwachsene Patienten mit RRMS wurde bereits 2013 ein Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-078).

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert), Lebensqualität und Sicherheit. Basis der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

Datenquellen

Der Zusatznutzen von Teriflunomid gegenüber der zVT soll auf Basis der bestverfügbaren Evidenz nachgewiesen werden. Bestverfügbare Evidenz sind RCT. Hierfür wurde am 03. Mai 2021 eine bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) Teriflunomid in den Datenbanken Excerpta Medica Database (EMBASE), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane) sowie in den relevanten Studienregistern durchgeführt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A und Anhang 4-B dokumentiert. Eine Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten RCT, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt. Es wurde weder in der bibliografischen Literaturrecherche noch in der Suche in Studienregistern eine für die Nutzenbewertung relevante direkt zur zVT vergleichende Studie mit dem zbAM Teriflunomid identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschluss	Ausschluss	
Patienten-population	E1	Pädiatrische Patienten von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien
Intervention	E2	Teriflunomid 7 mg oder 14 mg gemäß Fachinformation[a] als Filmtablette per oral	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien
Vergleichs-therapie	E3	<u>Fragestellung a):</u> Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien

Kriterium		Einschluss	Ausschluss	
		Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus <u>Fragestellung b):</u> Fingolimod oder, sofern angezeigt, der Wechsel innerhalb der Basistherapeutika: Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus		
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet
Studientyp	E5	RCT	A5	Die Studie ist keine RCT
Studiendauer	E6	≥24 Wochen	A6	<24 Wochen
Publikationstyp	E7	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Kongressabstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata; Mehrfach-Publikation ohne zusätzliche Informationen

Fragestellung a): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

Fragestellung b): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, mit hockaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

a: die Dosierung von Teriflunomid ist für pädiatrische Patienten von ≥10 bis <18 Jahren gemäß Fachinformation gewichtsabhängig:

- pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht >40 kg: einmal täglich eine 14 mg Filmtablette per oral
- pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht ≤40 kg: einmal täglich eine 7 mg Filmtablette per oral

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wird zunächst auf Studienebene das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch oder niedrig eingestuft. Im Anschluss

erfolgt eine Bewertung für jeden einzelnen Endpunkt. Die Ergebnisse der Analyse werden anhand der entsprechenden Bewertungsbögen vorgenommen und dokumentiert. Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgt die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder geringerer Nutzen/Zusatznutzen nicht belegt gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Durch die systematische Literatursuche wurde keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert. Eine Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten RCT, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Durch die systematische Literatursuche wurde keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert. Eine Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten RCT, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt. Ein Zusatznutzen wird nicht beansprucht.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Teriflunomid zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS). Gegenstand dieses Dossiers ist ausschließlich die neu hinzugekommene Population der Kinder und Jugendlichen (≥10 bis <18 Jahre) mit RRMS. Für erwachsene Patienten mit RRMS wurde bereits 2013 ein Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-078).

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert), Lebensqualität und Sicherheit. Basis der Nutzenbewertung sind RCT.

Patientenpopulation

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Teriflunomid im Vergleich zur zVT werden pädiatrische Patienten von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS betrachtet.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist laut Zulassung Teriflunomid in einer Dosierung von 7 mg/14 mg. Die Gabe von Teriflunomid erfolgt kontinuierlich. Für pädiatrische Patienten von ≥10 bis <18 Jahren hängt die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung für Teriflunomid im vorliegenden Anwendungsgebiet vom Gewicht ab:

- pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht >40 kg erhalten einmal täglich oral eine Filmtablette mit 14 mg Teriflunomid
- pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht ≤40 kg erhalten einmal täglich oral eine Filmtablette mit 7 mg Teriflunomid.

Vergleichstherapie

Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020-6-061) am 27. Mai 2020 die folgenden Patientenpopulationen und zVT vergeben (1):

- Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist:
    - Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus
- Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie:
    - Fingolimod oder, sofern angezeigt, der Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus)

Patientenrelevante Endpunkte

Der Nachweis des Zusatznutzens erfolgt hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Effekte auf den Gesundheitszustand, die Krankheitsdauer, das Überleben, die Lebensqualität und das Auftreten von Nebenwirkungen der Behandlung.

Studientypen

Basis für den Nachweis des Zusatznutzens sind Ergebnisse zu Endpunkten aus RCT. Dieser Studientyp liefert bei qualitätsgesicherter Durchführung Ergebnisse der höchsten Evidenzstufe, die zuverlässige Aussagen über den Effekt einer medizinischen Intervention ermöglichen (2).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-2: Ein-und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		**Einschluss**	**Ausschluss**	
Patienten-population	E1	Pädiatrische Patienten von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien
Intervention	E2	Teriflunomid 7 mg oder 14 mg gemäß Fachinformation[a] als Filmtablette per oral	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien
Vergleichs-therapie	E3	<u>Fragestellung a):</u> Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus <u>Fragestellung b):</u> Fingolimod oder, sofern angezeigt, der Wechsel innerhalb der Basistherapeutika: Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat,	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien

Kriterium		Einschluss	Ausschluss	
		unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus		
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet
Studientyp	E5	RCT	A5	Die Studie ist keine RCT
Studiendauer	E6	≥24 Wochen	A6	<24 Wochen
Publikationstyp	E7	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Kongressabstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata; Mehrfach-Publikation ohne zusätzliche Informationen

Fragestellung a): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

Fragestellung b): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, mit hockaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

a: die Dosierung von Teriflunomid ist für pädiatrische Patienten von ≥10 bis <18 Jahren gemäß Fachinformation gewichtsabhängig:

- pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht >40 kg: einmal täglich eine 14 mg Filmtablette per oral
- pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht ≤40 kg: einmal täglich eine 7 mg Filmtablette per oral

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche zum zbAM Teriflunomid wurde in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane durchgeführt. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Sprache oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen. Für EMBASE und MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Wong 2006 (3) verwendet. Um die Sensitivität zu erhöhen, wurde dieser für die Suche in MEDLINE so abgewandelt, dass sowohl die britische als auch die amerikanische Schreibweise von „randomized/randomised“ erfasst werden.

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Eine Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten RCT, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Zur Identifikation relevanter Studien wurden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben die Register Clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) nach Studien zum zbAM Teriflunomid durchsucht. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Studientyp oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen.

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Registersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Es wurde weder in der bibliografischen Literaturrecherche noch in der Suche in Studienregistern eine für die Nutzenbewertung relevante direkt zur zVT vergleichende Studie mit dem zbAM Teriflunomid identifiziert. Die Suche bei Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und beim Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) wurde daher, wie in der Arbeitsanweisung beschrieben, nicht durchgeführt.

Eine Suche in Studienregistern nach Studien für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

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

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Es wurde weder in der bibliografischen Literaturrecherche noch in der Suche in Studienregistern eine für die Nutzenbewertung relevante direkt zur zVT vergleichende Studie mit dem zbAM Teriflunomid identifiziert. Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde daher, wie oben beschrieben, nicht durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektierten zwei Personen unabhängig voneinander die in der bibliografischen Literaturrecherche und in der Registersuche identifizierten Treffer. Dabei wurden Endpunkte erst auf Volltextebene berücksichtigt.

Abweichende Einschätzungen zur Relevanz einzelner Publikationen oder Studienregistereinträge wurden im Konsens durch Diskussion zwischen den selektierenden Personen gelöst. Die Basis der Entscheidungsfindung bildeten dabei stets die in Tabelle 4-2 dargestellten Kriterien.

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.

Von der oben angegebenen Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wird nicht abgewichen. Zunächst wird auf Studienebene das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch oder niedrig eingestuft. Im Anschluss erfolgt eine Bewertung für jeden einzelnen Endpunkt. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3.1 zusammenfassend dargestellt und in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F detailliert dokumentiert.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgt die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder geringerer Nutzen/Zusatznutzen nicht belegt gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (2).

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-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

[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.

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

Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Anwendungsgebiet relevante RCT identifiziert.

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.

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

Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Anwendungsgebiet relevante RCT identifiziert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) 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] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[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.

Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Anwendungsgebiet relevante RCT identifiziert.

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.

Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Anwendungsgebiet relevante RCT identifiziert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Anwendungsgebiet relevante RCT identifiziert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. 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.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

  Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
TERIKIDS (EFC11759) (NCT02201108)	ja	ja	laufend[a]	Bis zu 96 Wochen verblindet. Bis zu 192 Wochen offene Extension Study	Teriflunomid Placebo
a: Der Status des verblindeten Teils der Studie ist abgeschlossen, der Status des offenen Extension-Teils der Studie ist laufend.					

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

Die Angaben in Tabelle 4-3 haben den Stand vom 03. Mai 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
TERIKIDS (EFC11759) (NCT02201108)	A3: Die Vergleichstherapie (Placebo) entspricht nicht den Einschlusskriterien

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.

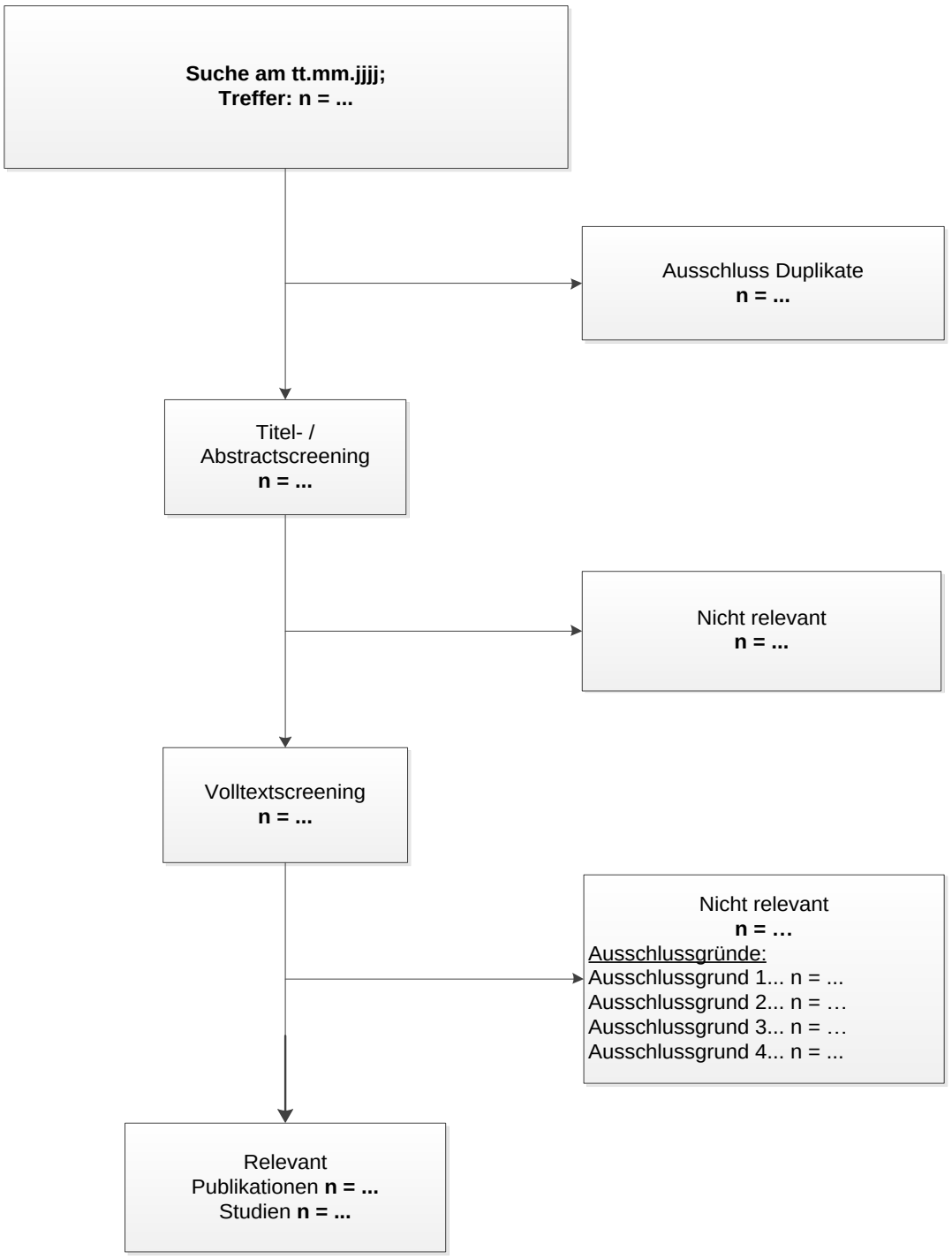

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche am 03. Mai 2021 ergab insgesamt 111 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten blieben 90 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Es wurden alle 90 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen.

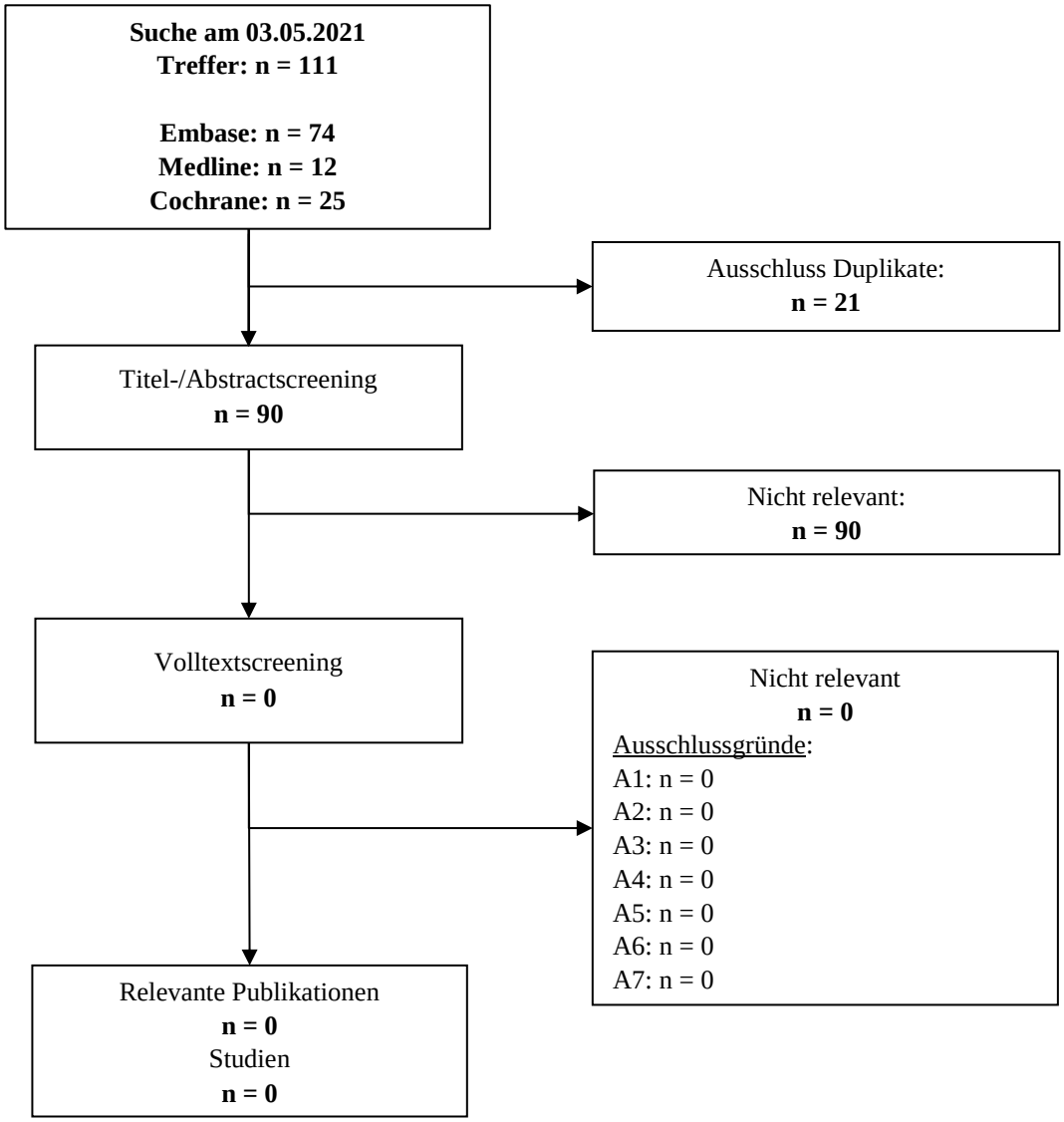

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Nicht zutreffend. Es wurde in der systematischen Recherche keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. zbAM: zu bewertendes Arzneimittel.				

Die Suche nach relevanten Studien in den Studienregistern am 03. Mai 2021 ergab insgesamt 188 Treffer, die gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Es wurden alle 188 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Anhang 4-D).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Angaben in Tabelle 4-5 haben den Stand vom 03. Mai 2021.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG

Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend. Es wurde in der systematischen Recherche keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert, daher wurde keine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zbAM: zu bewertendes Arzneimittel.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-6 haben den Stand vom 03. Mai 2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.						

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

zbAM: zu bewertendes Arzneimittel.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-8: 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/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.						
zbAM: zu bewertendes Arzneimittel.						

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

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.			
zbAM: zu bewertendes Arzneimittel.			

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.				
zbAM: zu bewertendes Arzneimittel.				

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

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.							
zbAM: zu bewertendes Arzneimittel.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.					
zbAM: zu bewertendes Arzneimittel.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.	
zbAM: zu bewertendes Arzneimittel.	

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.						
zbAM: zu bewertendes Arzneimittel.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.

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

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.	
zbAM: zu bewertendes Arzneimittel.	

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.

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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. zbAM: zu bewertendes Arzneimittel.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.						
k.A.: keine Angabe; zbAM: zu bewertendes Arzneimittel.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zbAM identifiziert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					
zbAM: zu bewertendes Arzneimittel.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in 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 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.					
zbAM: zu bewertendes Arzneimittel.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	
zbAM: zu bewertendes Arzneimittel.	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	
zbAM: zu bewertendes Arzneimittel.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und***

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen***

Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

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 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante RCT identifiziert. Eine Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten RCT, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

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.

Zulassung von Teriflunomid bei pädiatrischen RRMS-Patienten

In der Indikation pädiatrische RRMS sind bisher nur wenige immunmodulatorische Therapien zugelassen. Eine möglichst frühzeitige Behandlung mit einer verlaufsmodifizierenden Therapie wird in der deutschen S2k-Leitlinie zur Therapie der MS auch für Kinder dringend empfohlen. Mit einer solchen frühzeitigen Intervention kann die Schubrate reduziert und die Behinderungsprogression zumindest verzögert werden (4-6). Bei knapp 60% der pädiatrischen RRMS-Patienten liegt kein hochaktiver Verlauf vor, hier sind Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 1 Mittel der ersten Wahl (4, 5). Ein Wechsel der Behandlung, ggf. auch eine Eskalation zu einem Wirkstoff einer höheren Wirksamkeitskategorie, ist im langen Verlauf der chronischen Erkrankung MS sowohl für die Therapie erwachsener als auch für die Versorgung pädiatrischer RRMS-Patienten häufig notwendig, wobei die Wirksamkeit eines Wechsels der Therapie durch Studien belegt werden konnte (7-13). Derzeit ist für Kinder und Jugendliche die Verfügbarkeit von wirksamen und verträglichen, in RCT getesteten Wirkstoffen der Wirksamkeitskategorie 1 sehr begrenzt. Die Zulassungen von Glatirameracetat und Interferon beta-1a und 1b beruhen auf Fallserien bzw. Beobachtungsstudien mit sehr geringen Patientenzahlen (13-15). Im Gegensatz hierzu beruht die Zulassung von Teriflunomid auf der Grundlage von Daten aus der RCT TERIKIDS, welche das bereits bekannte Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Teriflunomid bei erwachsenen RRMS-Patienten bestätigen. Die Studie TERIKIDS stellt nach der PARADIGMS-Studie zu Fingolimod die zweite RCT bei pädiatrischen RRMS-Patienten dar, im Bereich der Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 1 handelt es sich sogar um die erste durchgeführte RCT.

Die pivotale Zulassungsstudie TERIKIDS (NCT 02201108)

Bei der für Teriflunomid zulassungsbegründenden Studie TERIKIDS handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde, multizentrische, parallele, placebokontrollierte Phase III-Studie. Auf die maximal 96 Wochen andauernde doppelblinde Phase folgt eine bis zu 192 Wochen lange (mindestens aber 96 Wochen lange) offene Beobachtungsstudie (open label extension). Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in den Teriflunomid- bzw. Placebo-Arm randomisiert.

Der Wechsel in den Teriflunomid-Arm der open label extension-Phase der Studie TERIKIDS konnte jederzeit nach Auftreten eines erneuten Schubs oder hoher Krankheitsaktivität (MRT [Magnetresonanztomographie]-Aktivität) erfolgen (Rescue-Therapie), spätestens aber nach 96 Wochen. Die Patienten erhielten einmal täglich eine Tablette Placebo bzw. Teriflunomid mit einer Wirkstärke von 7 mg bei ≤40 kg Körpergewicht bzw. von 14 mg bei höherem Gewicht. Es wurden 166 Patienten in die Studie eingeschlossen, diese waren zu ca. zwei Drittel weiblich und zu über 80% älter als 13 Jahre. Im Median traten in den letzten 12 bzw. 24 Monaten 1 bzw. 2 Schübe bei den Patienten auf. Zu ca. drei Viertel waren die Patienten Kaukasier und bisher nicht mit einer immunmodulatorischen Therapie behandelt worden (16).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie TERIKIDS ist die Zeit bis zum ersten klinischen Schub nach Randomisierung, eine präspezifizierte Sensitivitätsanalyse war die Zeit bis zum ersten klinischen Schub oder hoher MRT-Aktivität. Wichtige sekundäre Endpunkte waren u. a. die Effekte von Teriflunomid im Vergleich zu Placebo auf die Krankheitsaktivität gemessen im MRT, die Behinderungsprogression und die kognitive Funktion der Patienten sowie Untersuchungen zur Sicherheit und Verträglichkeit (16).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit zeigen eine signifikante Reduktion des Risikos (um 43%) einen klinischen Schub zu erleiden oder hohe MRT-Aktivität zu entwickeln (Zeit bis zur Rescue-Therapie) gegenüber Placebo. Ein numerischer Vorteil für Teriflunomid im Vergleich zu Placebo lag bei der Zeit bis zum ersten klinischen Schub nach Randomisierung vor, aufgrund des Studiendesigns wurde hier aber keine statistische Signifikanz erreicht. Zudem konnte eine deutliche Reduktion entzündlicher Läsionen und somit der Krankheitsaktivität in MRT-Untersuchungen gezeigt werden. Gleichzeitig konnte das von erwachsenen Patienten bekannte Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Teriflunomid auch bei pädiatrischen RRMS-Patienten beobachtet werden (16).

Verbesserung der Versorgungslandschaft für pädiatrische Patienten mit MS

Die pädiatrische Zulassung von Teriflunomid erweitert die Therapiemöglichkeiten für Patienten und Neurologen erstmals um eine orale Darreichungsform der Wirksamkeitskategorie 1, deren Wirksamkeit und Sicherheit zusätzlich zur bekannten Evidenz von erwachsenen RRMS-Patienten in einer spezifischen, mit pädiatrischen RRMS-Patienten durchgeführten RCT bestätigt wurde.

Die Zulassung von Teriflunomid auf der Grundlage der RCT TERIKIDS führt zu Verordnungssicherheit und ermöglicht es Patienten und Behandlern, mit Teriflunomid ein Arzneimittel mit einer sehr guten Datenbasis und langjähriger Erfahrung bei Erwachsenen auch für pädiatrische Patienten einzusetzen. Hierbei gilt es insbesondere zu erwähnen, dass die Verträglichkeit bei der pädiatrischen RRMS weitgehend dem bereits von erwachsenen Patienten bekannten, handhabbaren Sicherheitsprofil entspricht. Außerdem können Kinder und Jugendliche unter einer Teriflunomidbehandlung eine Impfung mit inaktivierten Neoantigenen (Erstimpfung) oder mit Recall-Antigenen (Wiederholungsimpfung) erhalten, was bezüglich der

allgemeinen Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission einen bedeutsamen Vorteil einer Behandlung mit Teriflunomid in dieser Altersgruppe darstellt (17).

Neben der vorhandenen Evidenz ist die Therapieadhärenz ein weiterer wichtiger Punkt bei der Wahl der Therapie der RRMS, da eine verbesserte Adhärenz zu besseren Behandlungsergebnissen führen kann. Fehlende Therapieadhärenz ist bei der zu injizierenden verlaufsmodifizierenden Therapie der RRMS weit verbreitet (18, 19), wobei ein möglicher Einflussfaktor die Behandlungszufriedenheit sein kann (19). In der Studie TENERE konnte anhand des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-Fragebogens eine höhere Behandlungszufriedenheit eineroralen gegenüber einer zu injizierenden Therapieform bei erwachsenen RRMS-Patienten gezeigt werden. Die Werte zu den Domänen allgemeine Zufriedenheit, Nebenwirkungen und Komfort der Einnahme wiesen dabei einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der oralen Teriflunomid-Therapie gegenüber der zu injizierenden Therapie mit Interferon beta-1a auf (18). In einer Untersuchung mit erwachsenen RRMS-Patienten gaben 83% der Studienteilnehmer an, dass sie bei einer vergleichbaren Wirksamkeit die einmal tägliche orale Verabreichung der Medikation gegenüber anderen Verabreichungswegen bevorzugen (20). Orale Medikation und ein Therapieschema, welches eine einmal tägliche Gabe vorsieht, können dementsprechend die Therapieadhärenz verbessern (18). Um die Therapieadhärenz auch bei pädiatrischen RRMS-Patienten zu optimieren und die einfache tägliche Applikation zu ermöglichen, wurde im Rahmen der jetzt erfolgten Zulassungserweiterung, wie im pädiatrischen Prüfkonzept mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur abgestimmt, auch eine zusätzliche Wirkstärke in Form einer 7 mg-Tablette zugelassen (17).

Gesamtfazit zur Wirksamkeit und Sicherheit von Teriflunomid

Als selektiver und reversibler Inhibitor der Dihydroorotat-Dehydrogenase hat Teriflunomid (Wirksamkeitskategorie 1) einen einzigartigen Wirkmechanismus (u. a. Inhibierung der Zellteilung von autoreaktiven T-Zellen und Verringerung des T-Zell-Rezeptorrepertoires; siehe auch Modul 2) im Vergleich zu den sonstigen im Anwendungsgebiet RRMS zugelassenen Wirkstoffen. Eine Behandlung mit Teriflunomid reduziert die jährliche Schubrate und die fortschreitende Behinderung kann verzögert werden (6). Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Teriflunomid ist bei Erwachsenen, mittlerweile über einen sehr langen Behandlungszeitraum (über bis zu 12 Jahre) hinweg, in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm sowie in Registerstudien nachgewiesen worden. In der aktuell laufenden[17] RCT TERIKIDS wird der Wirkstoff Teriflunomid bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern von ≥10 bis <18 Jahren getestet (21). Daten zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase belegen nun auch bei pädiatrischen RRMS-Patienten, die bereits von Erwachsenen bekannte Wirksamkeit in Bezug auf die Kontrolle der Krankheitsaktivität und Behinderungsprogression verbunden mit einem handhabbaren Sicherheits- und

[17] Der Status des verblindeten Teils der Studie ist abgeschlossen (bis zu 96 Wochen Laufzeit), der Status des offenen Extension-Teils der Studie ist laufend (bis zu 192 Wochen Laufzeit), siehe auch Tabelle 4-3.

Verträglichkeitsprofil. Mit der nun erfolgten Zulassungserweiterung von Teriflunomid für pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS steht für diese Patienten erstmals eine oral applizierbare Therapiealternative der Wirksamkeitskategorie 1 zur Verfügung.

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 4-29: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Fragestellung a): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Fragestellung b): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, mit hockaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[18], Molenberghs 2010[19]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[20]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

[18] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[19] 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.
[20] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[21]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-061. Datum des Gesprächs: 27. Mai 2020.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=144030. [Zugriff am: 16.04.2021]

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

3. Wong SS, 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):451-5.
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e.V. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie AWMF-Registernummer: 030/050. 2021. Verfügbar unter: https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL_Multiple_Sklerose_2021.pdf. [Zugriff am: 11.05.2021]
5. Huppke P, Huppke B, Ellenberger D, Rostasy K, Hummel H, Stark W, et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. Mult Scler. 2019;25(1):72-80.
6. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. Drugs. 2014;74(6):659-74.
7. Caon C. Maximising therapeutic outcomes in patients failing on current therapy. J Neurol Sci. 2009;277 Suppl 1:S33-6.
8. Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B, High A, Waubant E. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2009;15(1):50-8.
9. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2016;9 Suppl 1:S5-S48.
10. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018;24(2):96-120.
11. The Multiple Sclerosis Coalition. The use of disease-modyfying therapies in multiple sclerosis - Principles and Current Evidence - A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition. 2019. Verfügbar unter: http://www.nationalmssociety.org/getmedia/5ca284d3-fc7c-4ba5-b005-ab537d495c3c/DMT_Consensus_MS_Coalition_color. [Zugriff am: 07.05.2021]
12. Ziemssen T, Thomas K. Treatment optimization in multiple sclerosis: how do we apply emerging evidence? Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(6):509-11.
13. Chitnis T, Tenembaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. Mult Scler. 2012;18(1):116-27.
14. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. Neuropediatrics. 2003;34(3):120-6.
15. Tenembaum SN, Banwell B, Pohl D, Krupp LB, Boyko A, Meinel M, et al. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. J Child Neurol. 2013;28(7):849-56.
16. sanofi aventis groupe. CLINICAL STUDY REPORT - A two-year, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of teriflunomide administered orally once daily in pediatric patients with relapsing forms of multiple sclerosis followed by an open-label extension STUDY NUMBER: EFC11759 STUDY NAME: TERIKIDS Study Report date: 12. March 2020.
17. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation AUBAGIO® 14 mg/ 7 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2021.

18. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler. 2014;20(6):705-16.
19. Vermersch P, Suchet L, Colamarino R, Laurendeau C, Detournay B. An analysis of first-line disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis using the French nationwide health claims database from 2014-2017. Mult Scler Relat Disord. 2020;46:102521.
20. Fernández O, Duran E, Ayuso T, Hernández L, Bonaventura I, Forner M, et al. Treatment satisfaction with injectable disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (the STICK study). PLOS ONE. 2017;12(10):e0185766.
21. Genzyme Corporation. NCT02201108 - Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Teriflunomide in Pediatric Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (TERIKIDS). 2020. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201108. [Zugriff am: 13.03.2020]

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[22] 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	EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 30. April 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.05.2021	
Zeitsegment	1947 bis 30. April 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (3)	
#	**Suchbegriff**	**Ergebnis**
1	teriflunomide.mp	3.346
2	teriflunomid*.mp.	3.362
3	HMR1726.mp	3
4	Aubagio.mp	271
5	1 or 2 or 3 or 4	3.367
6	(juvenil* or child* or paediatr* or pediatr* or boy$1 or girl$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescen*).mp.	4.687.081
7	exp child/	3.174.114
8	exp pediatrics/	125.851
9	exp adolescent	1.741.235
10	exp young adults/	405.915
11	(young$2 adj4 adult$1).mp.	523.156
12	or/6-11	5.271.870
13	exp multiple sclerosis/	144.576
14	multiple sclerosis.mp.	158.011
15	exp myelitis, transverse/	83.461
16	demyelinating diseases/	9.249
17	exp encephalomyelitis, acute disseminated/	2.924
18	exp neuromyelitis optica/	9.974
19	devic.ti,ab.	339
20	devics.ti,ab.	551
21	demyelinat*.ti,ab.	52.292
22	neuromyelitis.ti,ab.	8.794
23	encephalomyelitis.ti,ab.	27.880
24	optic neuritis.ti,ab.	10.867
25	(myelitis adj1 transverse).ti,ab.	4.300
26	(rrms and (ms or sclerosis)).mp.	10.077
27	or/13-26	264.509

28	random*.tw.	1.690.613
29	placebo*.mp.	490.699
30	double-blind*.tw.	227.989
31	or/28-30	1.968.021
32	5 and 12 and 27 and 31	74

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions® 1946 bis 30. April 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.05.2021	
Zeitsegment	1946 bis 30. April 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (3)	
#	**Suchbegriff**	**Ergebnis**
1	teriflunomide.mp	602
2	teriflunomid*.mp.	606
3	HMR1726.mp	4
4	Aubagio.mp	27
5	1 or 2 or 3 or 4	611
6	(juvenil* or child* or paediatr* or pediatr* or boy$1 or girl$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescen*).mp.	4.316.152
7	exp child/	1.961.507
8	exp pediatrics/	59.879
9	exp adolescent/	2.085.362
10	exp young adults/	912.447
11	(young$2 adj4 adult$1).mp.	995.686
12	or/7-11	3.598.223
13	exp multiple sclerosis/	61.003
14	multiple sclerosis.mp.	87.561
15	exp myelitis, transverse/	4.447
16	demyelinating diseases/	12.193
17	exp encephalomyelitis, acute disseminated/	2.276
18	exp neuromyelitis optica/	3.175
19	devic.ti,ab.	154
20	devics.ti,ab.	337
21	demyelinat*.ti,ab.	32.243
22	neuromyelitis.ti,ab.	4.386

23	encephalomyelitis.ti,ab.	20.136
24	optic neuritis.ti,ab.	5.915
25	(myelitis adj1 transverse).ti,ab.	2.258
26	(rrms and (ms or sclerosis)).mp.	3.373
27	or/13-26	128.975
28	randomi#ed controlled trial.pt.	528.887
29	randomi#ed.mp.	934.694
30	placebo.mp.	224.643
31	or/28-30	995.479
32	5 and 12 and 27 and 31	12

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials März 2021;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.05.2021	
Zeitsegment	März 2021	
Suchfilter	keiner	
#	**Suchbegriff**	**Ergebnis**
1	Teriflunomide.mp	326
2	teriflunomid*.mp.	326
3	HMR1726.mp	10
4	Aubagio.mp	19
5	1 or 2 or 3 or 4	329
6	(juvenil* or child* or paediatr* or pediatr* or boy$1 or girl$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescen*).mp.	305.166
7	exp child/	5.6872
8	exp pediatrics/	692
9	exp adolescent	106.851
10	exp young adults/	69.675
11	(young$2 adj4 adult$1).mp.	92.781
12	or/6-11	354.996
13	exp multiple sclerosis/	3.608
14	multiple sclerosis.mp.	11.241
15	exp myelitis, transverse/	44
16	demyelinating diseases/	84
17	exp encephalomyelitis, acute disseminated/	3

18	exp neuromyelitis optica/	34
19	devic.ti,ab.	16
20	devics.ti,ab.	2
21	demyelinat*.ti,ab.	1.130
22	neuromyelitis.ti,ab.	259
23	encephalomyelitis.ti,ab.	195
24	optic neuritis.ti,ab.	439
25	(myelitis adj1 transverse).ti,ab.	60
26	(rrms and (ms or sclerosis)).mp.	1.549
27	or/13-26	12.305
28	5 and 12 and 27	25

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT.gov)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	03.05.2021
Suchstrategie	teriflunomide OR aubagio [Intervention]
Treffer	63

Studienregister	*EU Clinical Trials Register* (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.05.2021
Suchstrategie	teriflunomide OR aubagio
Treffer	38

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO) (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	03.05.2021
Suchstrategie	teriflunomide OR aubagio
Treffer	87

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
Clinicaltrials.gov			
1)	NCT00134563	Study of Teriflunomide in Reducing the Frequency of Relapses and Accumulation of Disability in Patients With Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134563	A1 Patienten-population
2)	NCT00228163	Long Term Safety and Efficacy of Teriflunomide (HMR1726) in Multiple Sclerosis With Relapses. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00228163	A1 Patienten-population
3)	NCT00273364	Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273364	A1 Patienten-population
4)	NCT00475865	Phase II Study of Teriflunomide as Adjunctive Therapy to Glatiramer Acetate in Subjects With Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475865	A1 Patienten-population
5)	NCT00489489	Phase II Study of Teriflunomide as Adjunctive Therapy to Interferon-beta in Subjects With Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489489	A1 Patienten-population
6)	NCT00622700	Phase III Study With Teriflunomide Versus Placebo in Patients With First Clinical Symptom of Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00622700	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
7)	NCT00751881	An Efficacy Study of Teriflunomide in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751881	A1 Patienten-population
8)	NCT00803049	Long Term Safety and Efficacy Study of Teriflunomide 7 mg or 14 mg in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00803049	A1 Patienten-population
9)	NCT00811395	Long Term Safety of Teriflunomide When Added to Interferon-Beta or Glatiramer Acetate in Patients With Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811395	A1 Patienten-population
10)	NCT00883337	A Study Comparing the Effectiveness and Safety of Teriflunomide and Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883337	A1 Patienten-population
11)	NCT01239459	Pharmacokinetic and Tolerability Study of 14 mg Single Dose of Teriflunomide in Subjects With Severe Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239459	A1 Patienten-population
12)	NCT01252355	Efficacy and Safety of Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis and Treated With Interferon-beta. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252355	A1 Patienten-population
13)	NCT01403376	Study to Investigate the Immune Response to Influenza Vaccine in Patients With Multiple Sclerosis on Teriflunomide. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403376	A1 Patienten-population
14)	NCT01487096	Safety and Efficacy of Teriflunomide (HMR1726) in Multiple Sclerosis With Relapses. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487096	A1 Patienten-population
15)	NCT01863888	Effect of Teriflunomide on Immune Cell Subsets in the Blood of Patients With Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863888	A1 Patienten-population
16)	NCT01881191	Th Effects of Aubagio on Brain Pathology in Multiple Sclerosis Studied Over 12 Months. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881191	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
17)	NCT01895335	Using Patient Reported Outcomes (PROs) to Evaluate Teriflunomide Treatment in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895335	A1 Patienten-population
18)	NCT01970410	Sub-Study: Analysis of JCV Antibody Index in MS Patients Treated With Teriflunomide - SWITCH-JCV. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970410	A1 Patienten-population
19)	NCT02046629	A Study to Evaluate the Pharmacokinetic Profiles of Single 14 mg Teriflunomide Tablet in Healthy Chinese Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046629	A1 Patienten-population
20)	NCT02201108	Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Teriflunomide in Pediatric Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201108	A3 Vergleichs-therapie
21)	NCT02263547	Rapid Elimination Procedure of Teriflunomide With Colestipol Hydrochloride. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263547	A1 Patienten-population
22)	NCT02342652	A Phase 1, 2-Part Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ASLAN003 in Healthy Elderly Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342652	A1 Patienten-population
23)	NCT02425644	Oral Ponesimod Versus Teriflunomide In Relapsing MUltiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425644	A1 Patienten-population
24)	NCT02490982	Teriflunomide Observational Effectiveness Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02490982	A1 Patienten-population
25)	NCT02587195	A Study to Evaluate the Safety of Long Term Treatment With Teriflunomide 14 mg Once Daily in Patients With a First Clinical Episode Suggestive of Multiple Sclerosis in a Long-term Extension Period. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587195	A1 Patienten-population
26)	NCT02651545	Effects of Teriflunomide (Aubagio) on Cognitive and Vocational Outcomes in Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02651545	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
27)	NCT02679885	Teriflunomide Male Transmission Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02679885	A1 Patientenpopulation
28)	NCT02776072	Observational Study to Characterize Real-world Clinical Outcomes With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02776072	A1 Patienten-population
29)	NCT02792218	Efficacy and Safety of Ofatumumab Compared to Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792218	A1 Patienten-population
30)	NCT02792231	Efficacy and Safety of Ofatumumab Compared to Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis.. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792231	A1 Patienten-population
31)	NCT02833714	Teriflunomide's Therapeutic Mechanisms of Action in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02833714	A1 Patienten-population
32)	NCT03122652	Randomized, Double-blinded Study of Treatment:Teriflunomide, in Radiologically Isolated Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122652	A1 Patienten-population
33)	NCT03198351	An Observational Study on Teriflunomide-exposed Pregnancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198351	A5 Studientyp
34)	NCT03277248	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Double-blinded, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety/Tolerability of Ublituximab (TG-1101; UTX) as Compares to Teriflunomide in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) (ULTIMATE 2). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277248	A1 Patienten-population
35)	NCT03277261	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Double-blinded, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety/Tolerability of Ublituximab (TG-1101; UTX) as Compared to Teriflunomide in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277261	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
36)	NCT03308994	Impact of the Arrival on the French Market of New First Line Oral Treatments on the Delay Between MS Onset and First Disease Modifying Treatment (DMTs) Administration. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03308994	A5 Studientyp
37)	NCT03368677	Effect of Teriflunomide Treatment on Microglial Activation in an MS Patient Cohort at Risk of Progression. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368677	A1 Patienten-population
38)	NCT03399981	Tysabri Observational Cohort Study - Multiple Sclerosis (MS) Registries. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399981	A1 Patienten-population
39)	NCT03464448	Mechanistic Studies of Teriflunomide in RRMS. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464448	A1 Patienten-population
40)	NCT03500328	Traditional Versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis Trial. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500328	A1 Patienten-population
41)	NCT03526224	Teriflunomide Tecfidera LMCE. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526224	A1 Patienten-population
42)	NCT03535298	Determining the Effectiveness of earLy Intensive Versus Escalation Approaches for RRMS. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535298	A1 Patienten-population
43)	NCT03561402	Biomarkers and Disease Activity in Patients Treated With Teriflunomide (Aubagio). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03561402	A1 Patienten-population
44)	NCT03709446	Leflunomide in Previously Treated Metastatic Triple Negative Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709446	A1 Patienten-population
45)	NCT03768648	Cognition and MRI Markers in MS Patients With Aubagio® Treatment. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768648	A1 Patienten-population
46)	NCT03856619	To Evaluate the Safety and Efficacy of Teriflunomide in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03856619	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
47)	NCT04056897	Comparative Study of the Efficacy and Safety of BCD-132 With Teriflunomide and Placebo in Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056897	A1 Patienten-population
48)	NCT04129736	Teriflunomide Concentration in Serum and Cerebrospinal Fluid From Patients With Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04129736	A1 Patienten-population
49)	NCT04260711	Discontinuing Disease-modifying Therapies in Stable Relapsing - Onset Multiple Sclerosis (DOT-MS).. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04260711	A1 Patienten-population
50)	NCT04289675	Multiple Sclerosis: Chi3L1 and Treatment Efficacy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04289675	A1 Patienten-population
51)	NCT04338022	Study of Evobrutinib in Participants With RMS (evolutionRMS 1). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338022	A1 Patienten-population
52)	NCT04338061	Study of Evobrutinib in Participants With RMS (evolutionRMS 2). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338061	A1 Patienten-population
53)	NCT04410965	Evaluation of the Relationship Between ABCG2 Mutation and Teriflunomide Exposure and Safety in Chinese Relapsing Multiple Sclerosis Patients Treated With Teriflunomide 14 mg Once Daily for 24 Weeks. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04410965	A1 Patienten-population
54)	NCT04410978	Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS) Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Tolebrutinib (SAR442168). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04410978	A1 Patienten-population
55)	NCT04410991	Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS) Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Tolebrutinib (SAR442168). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04410991	A1 Patienten-population
56)	NCT04472975	Prescription Drug Safety and Effectiveness in Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04472975	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
57)	NCT04586010	A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Fenebrutinib Compared With Teriflunomide In Relapsing Multiple Sclerosis (RMS). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586010	A1 Patienten-population
58)	NCT04586023	Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Fenebrutinib Compared With Teriflunomide In Relapsing Multiple Sclerosis (RMS). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586023	A1 Patienten-population
59)	NCT04676204	Relationship Between Oral DMT Burden and Adherence in MS. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04676204	A1 Patienten-population
60)	NCT04788615	Open Label Randomized Multicenter to Assess Efficacy & Tolerability of Ofatumumab 20mg vs. First Line DMT in RMS. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04788615	A1 Patienten-population
61)	NCT04799288	Teriflunomide in HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04799288	A1 Patienten-population
62)	NCT04806737	Teriflunomide vs. Placebo During Gluten Challenge in Celiac Disease. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04806737	A1 Patienten-population
63)	NCT04821596	Study of the Mechanisms of Action of Cladribine in Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04821596	A1 Patienten-population
EU-CTR			
64)	2004-000555-42	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group design study to evaluate the efficacy and safety of teriflunomide (HMR1726D) in reducing the frequency of relapses and delaying the ac [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000555-42	A1 Patienten-population
65)	2006-001152-12	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 1 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001152-12	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
66)	2006-003134-14	A randomized, multinational, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design pilot study to estimate the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of teriflunomide [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003134-14	A1 Patienten-population
67)	2006-003361-14	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003361-14	A1 Patienten-population
68)	2006-004893-29	A randomized, multinational, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design pilot study to estimate the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of teriflunomide [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004893-29	A1 Patienten-population
69)	2007-003997-24	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 glatiram [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003997-24	A1 Patienten-population
70)	2007-004452-36	A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis using interferon-beta 1a (Rebif®) as an [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004452-36	A1 Patienten-population
71)	2008-006226-34	Estudio multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, ciego para el evaluador, que compara la efectividad y seguridad de teriflunomida e interferón beta-1a en pacientes con esclerosis múltiple [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006226-34	A1 Patienten-population
72)	2010-023172-12	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.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023172-12	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
73)	2011-001160-21	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. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001160-21	A1 Patienten-population
74)	2011-005249-12	A Two Year, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial to Evaluate Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Teriflunomide Administered Orally Onc [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005249-12	A3 Vergleichs-therapie
75)	2012-000540-10	Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, superiority study to compare the efficacy and safety of ponesimod to teriflunomide in subjects with relapsing multiple scle [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000540-10	A1 Patienten-population
76)	2012-005324-16	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. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005324-16	A1 Patienten-population
77)	2013-001439-34	A Prospective, Single-Arm, Clinical-Setting Study to Describe Efficacy, Tolerability and Convenience of Teriflunomide Treatment Using Patient Reported Outcomes (PROs) in Relapsing Multiple Sclerosi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001439-34	A1 Patienten-population
78)	2014-000728-97	Regulation of the stress-axis by vitamin D3 in subjects with multiple sclerosis; a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000728-97	A1 Patienten-population
79)	2014-005129-10	Multiple Sclerosis and Menopause: the effect of hormone replacement therapy on clinical picture and immunology of multiple sclerosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005129-10	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
80)	2015-002298-39	A national, multi-center study to evaluate the safety of long term treatment with teriflunomide 14 mg once daily in patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis in a long [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002298-39	A1 Patienten-population
81)	2015-005418-31	A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005418-31	A1 Patienten-population
82)	2015-005419-33	A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005419-33	A1 Patienten-population
83)	2016-001515-20	EFFECT OF TERIFLUNOMIDE ON T CELL SUBPOPULATIONS IN PERIPHERAL BLOOD FROM RRMS PATIENTS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001515-20	A1 Patienten-population
84)	2016-003587-39	COMBAT-MS (COMparison Between All immunoTherapies for Multiple Sclerosis) A prospective long-term cohort study of safety, efficacy and patient's satisfaction of MS disease modulatory treatments in [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003587-39	A1 Patienten-population
85)	2016-003622-16	Targeting SPMS: Effect of teriflunomide treatment on microglial activation in an MS patient cohort at risk of progression. A [11C]PK11195 Brain PET study.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003622-16	A1 Patienten-population
86)	2016-004414-10	Determination of the concentration of Teriflunomide in serum and cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis who are treated with Teriflunomide 14 mg daily.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004414-10	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
87)	2016-004719-10	Multicenter, non-comparative extension to study AC-058B301, to investigate the long-term safety, tolerability, and control of disease of ponesimod 20 mg in subjects with relapsing multiple sclerosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004719-10	A1 Patienten-population
88)	2017-000638-75	Phase III: UbLiTuximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE I STUDY). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000638-75	A1 Patienten-population
89)	2017-000639-15	Phase III: UbliTuximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE II STUDY). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000639-15	A1 Patienten-population
90)	2017-001362-25	Randomized autologous hematopoietic stem cell transplantation versus alemtuzumab, cladribine or ocrelizumab for patients with relapsing remitting Multiple Sclerosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001362-25	A1 Patienten-population
91)	2017-002634-24	MultipleMS – Multiple-omics approach to accelerate personalised medicine in a prospective cohort of newly diagnosed MS and CIS patients.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002634-24	A1 Patienten-population
92)	2017-004158-40	A Prospective study evaluating the effect of ocrelizumab on brain innate immune Microglial cells Activation in Multiple Sclerosis using PET-MRI with 18F-DPA714. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004158-40	A1 Patienten-population
93)	2017-004703-51	An open-label, single arm, multi-center extension study evaluating long-term safety, tolerability and effectiveness of ofatumumab in subjects with relapsing multiple sclerosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004703-51	A1 Patienten-population
94)	2018-001292-21	Disease modifying therapies withdrawal in inactive Secondary Progressive Multiple Sclerosis patients older than 50 years. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001292-21	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
95)	2019-004857-10	A PHASE III MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF FENEBRUTINIB COMPARED WITH TERIFLUNOMIDE IN ADULT PATIENTS WITH RELAPSIN [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004857-10	A1 Patienten-population
96)	2019-004972-20	A Phase III, Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study of Evobrutinib Compared with Teriflunomide, in Participants with Relapsing Multiple Scleros [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004972-20	A1 Patienten-population
97)	2019-004980-36	A Phase III, Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study of Evobrutinib Compared with Teriflunomide, in Participants with Relapsing Multiple Scleros [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004980-36	A1 Patienten-population
98)	2020-000637-41	A Phase 3, randomized, double-blind efficacy and safety study comparing SAR442168 to teriflunomide (Aubagio®) in participants with relapsing forms of multiple sclerosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000637-41	A1 Patienten-population
99)	2020-000644-55	A Phase 3, randomized, double-blind efficacy and safety study comparing SAR442168 to teriflunomide (Aubagio®) in participants with relapsing forms of multiple sclerosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000644-55	A1 Patienten-population
100)	2020-001168-28	A PHASE III MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE DUMMY, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF FENEBRUTINIB COMPARED WITH TERIFLUNOMIDE IN ADULT PATIENTS WITH RELAPSIN [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001168-28	A1 Patienten-population
101)	2020-005752-38	An open-label multicenter study to assess response to SARS-CoV-2 modRNA vaccines in participants with secondary progressive multiple sclerosis treated with Mayzent (siponimod) (AMA-VACC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005752-38	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
WHO-ICTRP			
102)	CTRI/2017/03/008166	Study of efficacy and safety of ofatumumab compared to teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/03/008166	A1 Patienten-population
103)	CTRI/2017/03/008181	Study of efficacy and safety of ofatumumab compared to teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/03/008181	A1 Patienten-population
104)	CTRI/2019/03/017978	A study on TeriFlunomidE for multiple sclerosis patients to understand the safety and clinical profile. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/017978	A1 Patienten-population
105)	CTRI/2020/10/028183	Phase III Study of Evobrutinib in Relapsing Multiple Sclerosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028183	A1 Patienten-population
106)	CTRI/2020/10/028457	Phase III Study of Evobrutinib in patients with Relapsing Multiple Sclerosis(RMS). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028457	A1 Patienten-population
107)	CTRI/2020/11/029237	Relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) study of BTK inhibitor SAR442168 (GEMINI 2). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029237	A1 Patienten-population
108)	DRKS00007127	German Tysabri-Data-Register. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007127	A1 Patienten-population
109)	EUCTR2004-000555-42-NO	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group design study to evaluate the efficacy and safety of teriflunomide (HMR1726D) in reducing the frequency of relapses and delaying the accumulation of physical disability in subjects with multiple sclerosis with relapses - TEMSO. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000555-42-NO	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
110)	EUCTR2006-001152-12-CZ	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001152-12-CZ	A1 Patienten-population
111)	EUCTR2006-001152-12-DE	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. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001152-12-DE	A1 Patienten-population
112)	EUCTR2006-003134-14-DE	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003134-14-DE	A1 Patienten-population
113)	EUCTR2006-003361-14-GB	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003361-14-GB	A1 Patienten-population
114)	EUCTR2006-004893-29-GB	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004893-29-GB	A1 Patienten-population
115)	EUCTR2007-003997-24-GB	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003997-24-GB	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
116)	EUCTR2007-004452-36-GB	A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis using interferon-beta 1a (Rebif®) as an open-label rater-blind calibrator. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004452-36-GB	A1 Patienten-population
117)	EUCTR2008-006226-34-ES	Estudio multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, ciego para el evaluador, que compara la efectividad y seguridad de teriflunomida e interferón beta-1a en pacientes con esclerosis múltiple recidivante ---------- 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 sclerosisA 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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006226-34-ES	A1 Patienten-population
118)	EUCTR2010-023172-12-NL	Efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis and treated with interferon-beta. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023172-12-NL	A1 Patienten-population
119)	EUCTR2011-001160-21-DE	Study to investigate the immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis on teriflunomide. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001160-21-DE	A1 Patienten-population
120)	EUCTR2011-005249-12-EE	Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Teriflunomide in Pediatric Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005249-12-EE	A3 Vergleichs-therapie
121)	EUCTR2011-005249-12-ES	A two year, randomized, placebo-controlled study to evaluate efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of teriflunomide once daily in pediatric patients with relapsing forms of multiple sclerosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005249-12-ES	A3 Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
122)	EUCTR2011-005249-12-GB	Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Teriflunomide in Pediatric Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005249-12-GB	A3 Vergleichs-therapie
123)	EUCTR2012-005324-16-BE	Effect of Teriflunomide on Immune Cell Subsets in the Blood of Patients With Multiple Sclerosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005324-16-BE	A1 Patienten-population
124)	EUCTR2013-001439-34-FI	Using Patient Reported Outcomes (PROs) to Evaluate Teriflunomide Treatment in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001439-34-FI	A1 Patienten-population
125)	EUCTR2015-005418-31-BE	Study of efficacy and safety of ofatumumab compared to teriflunomide in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005418-31-BE	A1 Patienten-population
126)	EUCTR2016-001515-20-IT	nd. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001515-20-IT	A1 Patienten-population
127)	EUCTR2016-003587-39-SE	This is a long-term study of the safety, efficacy and patient satisfaction of the drug rituximab in comparison with other immunomodulatory treatments for multiple sclerosis. The study will use a national registry for both retrospective and prospective data retrieval. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003587-39-SE	A1 Patienten-population
128)	EUCTR2016-003622-16-FI	The effect of teriflunomide on brain microglial cell activation in multiple sclerosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003622-16-FI	A1 Patienten-population
129)	EUCTR2016-004414-10-SE	Determination of the concentration of Teriflunomide in serum and cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis who are treated with Teriflunomide 14 mg daily. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004414-10-SE	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
130)	EUCTR2017-000638-75-ES	UbLiTuximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000638-75-ES	A1 Patienten-population
131)	EUCTR2017-000638-75-GB	UbLiTuximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000638-75-GB	A1 Patienten-population
132)	EUCTR2017-000638-75-PL	UbLiTuximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000638-75-PL	A1 Patienten-population
133)	EUCTR2017-000639-15-ES	UbLiTuximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000639-15-ES	A1 Patienten-population
134)	EUCTR2017-000639-15-GB	Ublituximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000639-15-GB	A1 Patienten-population
135)	EUCTR2017-000639-15-PL	UbLiTuximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000639-15-PL	A1 Patienten-population
136)	EUCTR2017-002634-24-SE	MultipleMS – a study with the aim to accelerate personalised medicine in multiple sclerosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002634-24-SE	A1 Patienten-population
137)	EUCTR2018-001292-21-FR	Disease modifying therapies withdrawal in inactive Secondary Progressive Multiple Sclerosis patients older than 50 years. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001292-21-FR	A1 Patienten-population
138)	EUCTR2020-000637-41-BG	RMS study of BTK inhibitor SAR442168 (GEMINI 1). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000637-41-BG	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
139)	EUCTR2020-000637-41-DE	RMS study of BTK inhibitor SAR442168 (GEMINI 1). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000637-41-DE	A1 Patienten-population
140)	EUCTR2020-000637-41-FI	RMS study of BTK inhibitor SAR442168 (GEMINI 1). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000637-41-FI	A1 Patienten-population
141)	EUCTR2020-000637-41-SE	RMS study of BTK inhibitor SAR442168 (GEMINI 1). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000637-41-SE	A1 Patienten-population
142)	EUCTR2020-000644-55-CZ	RMS study of BTK inhibitor SAR442168 (GEMINI 2). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000644-55-CZ	A1 Patienten-population
143)	EUCTR2020-000644-55-FR	RMS study of BTK inhibitor SAR442168 (GEMINI 2). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000644-55-FR	A1 Patienten-population
144)	EUCTR2020-000644-55-GB	RMS study of BTK inhibitor SAR442168 (GEMINI 2). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000644-55-GB	A1 Patienten-population
145)	EUCTR2020-000644-55-LV	RMS study of BTK inhibitor SAR442168 (GEMINI 2). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000644-55-LV	A1 Patienten-population
146)	IRCT20200407046981N1	Bioequivalence study of Teriflunomide 14 mg tablets produced by Zahravi Pharmaceutical Co. versus Aubagio® tablets of Sanofi Genzyme Co. in 14 healthy male under fasting conditions. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200407046981N1	A1 Patienten-population
147)	KCT0000539	A double-blind, randomized, placebo-controlled, sequential ascending single-dose study to evaluate the pharmacokinetic and tolerability profiles of teriflunomide in healthy Korean subjects. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000539	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
148)	NCT00228163	Long Term Safety and Efficacy of Teriflunomide (HMR1726) in Multiple Sclerosis With Relapses. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00228163	A1 Patienten-population
149)	NCT01239459	Pharmacokinetic and Tolerability Study of 14 mg Single Dose of Teriflunomide in Subjects With Severe Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01239459	A1 Patienten-population
150)	NCT01487096	Safety and Efficacy of Teriflunomide (HMR1726) in Multiple Sclerosis With Relapses. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01487096	A1 Patienten-population
151)	NCT01863888	Effect of Teriflunomide on Immune Cell Subsets in the Blood of Patients With Multiple Sclerosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863888	A1 Patienten-population
152)	NCT01881191	Th Effects of Aubagio on Brain Pathology in Multiple Sclerosis Studied Over 12 Months. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01881191	A1 Patienten-population
153)	NCT01895335	Using Patient Reported Outcomes (PROs) to Evaluate Teriflunomide Treatment in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01895335	A1 Patienten-population
154)	NCT01970410	Sub-Study: Analysis of JCV Antibody Index in MS Patients Treated With Teriflunomide - SWITCH-JCV. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01970410	A1 Patienten-population
155)	NCT02046629	A Study to Evaluate the Pharmacokinetic Profiles of Single 14 mg Teriflunomide Tablet in Healthy Chinese Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02046629	A1 Patienten-population
156)	NCT02201108	Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Teriflunomide in Pediatric Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02201108	A3 Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
157)	NCT02263547	Rapid Elimination Procedure of Teriflunomide With Colestipol Hydrochloride. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263547	A1 Patienten-population
158)	NCT02425644	Oral Ponesimod Versus Teriflunomide In Relapsing MUltiple Sclerosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02425644	A1 Patienten-population
159)	NCT02490982	Teriflunomide Observational Effectiveness Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02490982	A1 Patienten-population
160)	NCT02587195	A Study to Evaluate the Safety of Long Term Treatment With Teriflunomide 14 mg Once Daily in Patients With a First Clinical Episode Suggestive of Multiple Sclerosis in a Long-term Extension Period. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02587195	A1 Patienten-population
161)	NCT02651545	Effects of Teriflunomide (Aubagio) on Cognitive and Vocational Outcomes in Multiple Sclerosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02651545	A1 Patienten-population
162)	NCT02679885	Teriflunomide Male Transmission Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02679885	A1 Patienten-population
163)	NCT02776072	Observational Study to Characterize Real-world Clinical Outcomes With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02776072	A1 Patienten-population
164)	NCT02792218	Efficacy and Safety of Ofatumumab Compared to Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792218	A1 Patienten-population
165)	NCT02792231	Efficacy and Safety of Ofatumumab Compared to Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792231	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
166)	NCT03122652	Randomized, Double-blinded Study of Treatment:Teriflunomide, in Radiologically Isolated Syndrome. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122652	A1 Patienten-population
167)	NCT03198351	An Observational Study on Teriflunomide-exposed Pregnancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198351	A5 Studientyp
168)	NCT03277248	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Double-blinded, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety/Tolerability of Ublituximab (TG-1101; UTX) as Compares to Teriflunomide in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) (ULTIMATE 2). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03277248	A1 Patienten-population
169)	NCT03277261	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Double-blinded, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety/Tolerability of Ublituximab (TG-1101; UTX) as Compared to Teriflunomide in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03277261	A1 Patienten-population
170)	NCT03368677	Effect of Teriflunomide Treatment on Microglial Activation in an MS Patient Cohort at Risk of Progression. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368677	A1 Patienten-population
171)	NCT03464448	Mechanistic Studies of Teriflunomide in RRMS. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03464448	A1 Patienten-population
172)	NCT03526224	Teriflunomide Tecfidera LMCE. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03526224	A1 Patienten-population
173)	NCT03561402	Biomarkers and Disease Activity in Patients Treated With Teriflunomide (Aubagio). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03561402	A1 Patienten-population
174)	NCT03768648	Cognition and MRI Markers in MS Patients With Aubagio® Treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03768648	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
175)	NCT03856619	To Evaluate the Safety and Efficacy of Teriflunomide in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03856619	A1 Patienten-population
176)	NCT04056897	Comparative Study of the Efficacy and Safety of BCD-132 With Teriflunomide and Placebo in Multiple Sclerosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056897	A1 Patienten-population
177)	NCT04129736	Teriflunomide Concentration in Serum and Cerebrospinal Fluid From Patients With Multiple Sclerosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04129736	A1 Patienten-population
178)	NCT04338022	Study of Evobrutinib in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338022	A1 Patienten-population
179)	NCT04338061	Study of Evobrutinib in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338061	A1 Patienten-population
180)	NCT04410965	Evaluation of the Relationship Between ABCG2 Mutation and Teriflunomide Exposure and Safety in Chinese Relapsing Multiple Sclerosis Patients Treated With Teriflunomide 14 mg Once Daily for 24 Weeks. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04410965	A1 Patienten-population
181)	NCT04410978	Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS) Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Tolebrutinib (SAR442168). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04410978	A1 Patienten-population
182)	NCT04410991	Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS) Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Tolebrutinib (SAR442168). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04410991	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
183)	NCT04586010	A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Fenebrutinib Compared With Teriflunomide In Relapsing Multiple Sclerosis (RMS). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586010	A1 Patienten-population
184)	NCT04586023	Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Fenebrutinib Compared With Teriflunomide In Relapsing Multiple Sclerosis (RMS). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586023	A1 Patienten-population
185)	NTR5959	A prospective, open-label, non-interventional phase IV study to investigate the COgnitive status, MOod, fatigue and quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients treated with teriflunomide (Aubagio®) in Daily routine Observational Setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5959	A5 Studientyp
186)	PER-049-16	STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF OFATUMUMAB COMPARED TO TERIFLUNOMIDE IN PATIENTS WITH RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-049-16	A1 Patienten-population
187)	PER-076-20	A PHASE III MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF FENEBRUTINIB COMPARED WITH TERIFLUNOMIDE IN ADULT PATIENTS WITH RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-076-20	A1 Patienten-population
188)	PER-111-08	An Efficacy Study of Teriflunomide in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis TOWER. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-111-08	A1 Patienten-population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-30 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 4-30 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

_____

_____

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

_____

_____

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

_____

_____

2.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

_____

_____

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

---

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

☐ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

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

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

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

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

---

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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: