Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ponesimod (Ponvory®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 1
Abbildungsverzeichnis ... 9
Abkürzungsverzeichnis ... 18
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 23
4.2 Methodik ... 35
4.2.1 Fragestellung ... 35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 38
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 45
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 46
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 52
4.2.5.2.1 Teilpopulationen ... 52
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika ... 54
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte ... 54
4.2.5.2.3.1 Mortalität ... 54
4.2.5.2.3.2 Morbidität – Krankheitsschübe ... 55
4.2.5.2.3.3 Morbidität – Behinderungsprogression ... 56
4.2.5.2.3.4 Morbidität – Fatigue ... 61
4.2.5.2.3.5 Morbidität - Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) ... 66
4.2.5.2.3.6 Morbidität – Läsionslast im MRT ... 67
4.2.5.2.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – 36 Item Short Form Survey Instrument (SF-36) ... 69
4.2.5.2.3.8 Sicherheit und Verträglichkeit ... 70
4.2.5.2.4 Erläuterungen zu verwendeter statistischer Methodik ... 75
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 77
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 78
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 80
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 84
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 86
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 86

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 88
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 90
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 91
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 92
4.3.1.2.1.1 Studiendesign ... 101
4.3.1.2.1.2 Intervention ... 102
4.3.1.2.1.3 Vergleichstherapie ... 103
4.3.1.2.1.4 Studienpopulation ... 103
4.3.1.2.1.5 Endpunkte ... 105
4.3.1.2.1.6 Patientencharakteristika ... 105
4.3.1.2.1.7 Protokollabweichungen und -anpassungen ... 107
4.3.1.2.1.8 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ... 118
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 119
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 120
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 121
4.3.1.3.1.1 Morbidität - Krankheitsschübe ... 124
4.3.1.3.1.2 Morbidität – Behinderungsprogression (EDSS) ... 132
4.3.1.3.1.3 Morbidität – Behinderungsprogression (MSFC) ... 142
4.3.1.3.1.4 Morbidität – Behinderungsprogression (SDMT) ... 157
4.3.1.3.1.5 Morbidität – Fatigue (PGI-S) ... 163
4.3.1.3.1.6 Morbidität – Fatigue (FSIQ) ... 167
4.3.1.3.1.7 Morbidität - Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von MS (WPAI:MS) ... 182
4.3.1.3.1.8 Morbidität – Läsionslast im MRT ... 188
4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) ... 192
4.3.1.3.1.10 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse ... 199
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 312
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – Krankheitsschübe ... 366
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – Behinderungsprogression (EDSS) ... 384
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – Behinderungsprogression (MSFC) ... 387
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen – Behinderungsprogression (SDMT) ... 391
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen – Fatigue (PGI-S) ... 397
4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen – Fatigue (FSIQ) ... 397
4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen – Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von MS (WPAI:MS) ... 402
4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen –Läsionslast im MRT ... 402
4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) ... 407
4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse ... 410
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 492
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 492
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 492

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 493
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 493
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 494
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 494
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 496
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 497
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 497
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 497
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 497
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 498
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 498
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 500
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 500
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 500
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 500
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 501
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 501
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 501
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 502
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 502
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 502
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 502
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 503
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 515
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 516
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 516
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 516
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 516
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 516
4.6 Referenzliste ... 518
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 525
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 530
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 532
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 534
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 540
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 566
Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven ... 589

Anhang 4-H : Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant) 630

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der relevanten Studienergebnisse OPTIMUM 27
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung für die Fragestellung **RMS1** (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)..... 40
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung für die Fragestellung **RMS2** (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)..... 42
Tabelle 4-4: Endpunkte der Nutzendimension *Sicherheit und Verträglichkeit* 71
Tabelle 4-5: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der OPTIMUM-Studie..... 82
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 88
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 91
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 92
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 95
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 95
Tabelle 4-14: Analyseset..... 104
Tabelle 4-15: Abweichungen zwischen Randomisierung und eCRF..... 107
Tabelle 4-16: Wichtige Protokollabweichungen (unabhängig von der Behandlungsgruppe), vollständiger Analysesatz 108
Tabelle 4-17: Zeit in der Studie - insgesamt und vor/nach Protokollversion 4..... 117
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 119
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-20: Operationalisierung von *Krankheitsschüben* 124
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Krankheitsschübe* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 125
Tabelle 4-22: Morbidität – Krankheitsschübe aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-23: Morbidität – Krankheitsschübe aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Morbidität – Krankheitsschübe aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4-25: Operationalisierung von *Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS* .. 132
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-27: Compliance für den EDSS-Score in der Studienpopulation 134
Tabelle 4-28: Verlaufswerte für den Endpunkt *EDSS-Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-29: Morbidität – Behinderungsprogression (EDSS) aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität – Behinderungsprogression (EDSS); MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141
Tabelle 4-31: Operationalisierung von *Behinderungsprogression gemessen mittels MSFC* . 142
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Behinderungsprogression gemessen mittels MSFC* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-33: Compliance für den *MSFC-Gesamtscore* in der Studienpopulation 144
Tabelle 4-34: Verlaufswerte für den Endpunkt *MSFC-Gesamtscore* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145
Tabelle 4-35: Compliance für die *Subskala des MSFC-PASAT-3* in der Studienpopulation. 146
Tabelle 4-36: Verlaufswerte für die *Subskala des MSFC-PASAT-3* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-37: Compliance für die *Subskala des MSFC - 9-HPT* in der Studienpopulation... 148
Tabelle 4-38: Verlaufswerte für die *Subskala des MSFC - 9-HPT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149
Tabelle 4-39: Compliance für den Endpunkt *Subskala des MSFC - T25FW* in der Studienpopulation 150
Tabelle 4-40: Verlaufswerte für die *Subskala des MSFC - T25FW* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität – Behinderungsprogression (MSFC); MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153
Tabelle 4-42: Operationalisierung von *Behinderungsprogression gemessen mittels SDMT* . 157
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Behinderungsprogression gemessen mittels SDMT* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158
Tabelle 4-44: Compliance für den *SDMT* in der Studienpopulation 158
Tabelle 4-45: Verlaufswerte für den Endpunkt *SDMT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Morbidität – Behinderungsprogression (SDMT); MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161

Tabelle 4-47: Operationalisierung von *Fatigue gemessen mittels PGI-S* 163
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Fatigue gemessen mittels PGI-S* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
Tabelle 4-49: Compliance für den *PGI-S* der Studienpopulation 164
Tabelle 4-50: Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Morbidität – Fatigue (PGI–S); MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Tabelle 4-52: Operationalisierung von *Fatigue messen mittels FSIQ-RMS* 167
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Fatigue gemessen mittels FSIQ* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Tabelle 4-54: Compliance für den *FSIQ-RMS-Symptom Skala* in der Studienpopulation 170
Tabelle 4-55: Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS-Symptom Skala* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Tabelle 4-56: Compliance für den *FSIQ-RMS-Impact Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt* in der Studienpopulation 172
Tabelle 4-57: Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS-Impact Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173
Tabelle 4-58: Compliance für den *FSIQ-RMS Impact Subdomäne Bewältigungseffekt* in der Studienpopulation 174
Tabelle 4-59: Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS Impact Subdomäne Bewältigungseffekt* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175
Tabelle 4-60: Compliance für den *FSIQ-RMS Impact Subdomäne physischer Effekt* in der Studienpopulation 176
Tabelle 4-61: Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS Impact Subdomäne physischer Effekt* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177
Tabelle 4-62: Morbidität – Fatigue (FSIQ) aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178
Tabelle 4-63: Operationalisierung von *Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS gemessen mittels WPAI:MS* 182
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS mittels WPAI:MS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183
Tabelle 4-65: Compliance für den *Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS mittels WPAI:MS* der Studienpopulation 184
Tabelle 4-66: Verlaufswerte für den Endpunkt *Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS mittels WPAI-MS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Morbidität - Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von MS (WPAI:MS); MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Läsionslast im MRT 188
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Läsionslast im MRT* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Morbidität – Läsionslast im MRT aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190
Tabelle 4-71: Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191
Tabelle 4-72: Operationalisierung von *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels SF-36v2* 192
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels SF-36* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193
Tabelle 4-74: *Compliance für den SF-36v2 MCS-Score in der Studienpopulation* 194
Tabelle 4-75: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 MCS-Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195
Tabelle 4-76: *Compliance für den SF-36v2 PCS-Score in der Studienpopulation* 196
Tabelle 4-77: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 PCS-Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 196
Tabelle 4-78: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF–36 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197
Tabelle 4-79: Operationalisierung von *Verträglichkeit – unerwünschte Ereignisse* 199
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202
Tabelle 4-81: Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 204
Tabelle 4-82: Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212
Tabelle 4-83: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen auf SOC und PT Ebene bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 241
Tabelle 4-84: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256
Tabelle 4-85: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 261
Tabelle 4-86: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 266
Tabelle 4-87: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271

Tabelle 4-88: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaödem bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 276

Tabelle 4-89: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 281

Tabelle 4-90: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 286

Tabelle 4-91: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 291

Tabelle 4-92: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 296

Tabelle 4-93: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 301

Tabelle 4-94: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 306

Tabelle 4-95: Suizidrisiko bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 311

Tabelle 4-96: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für OPTIMUM nach demographischen Charakteristika und Randomisierungszeitpunkt 314

Tabelle 4-97: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für OPTIMUM nach erkrankungsspezifischen Charakteristika bzw. Charakteristika der Therapiehistorie 325

Tabelle 4-98: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für OPTIMUM und demographische Charakteristika bzw. Randomisierungszeitpunkt 340

Tabelle 4-99: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für OPTIMUM und erkrankungsspezifische Charakteristika bzw. Charakteristika der Therapiehistorie 351

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 366

Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für Jährliche Schubrate bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 375

Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für Jährliche Schubrate bis Woche 12 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 377

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für Jährliche Schubrate bis Woche 60 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 378

Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 379

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 380

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 381

Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 382

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 384

Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 387

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 389

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 391

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 394

Tabelle 4-113: Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 397

Tabelle 4-114: Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 398

Tabelle 4-115: Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 398

Tabelle 4-116: Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 399

Tabelle 4-117: Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 400

Tabelle 4-118: Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 401

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 402

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 404

Tabelle 4-121: Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 407

Tabelle 4-122: Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 408

Tabelle 4-123: Jegliche unerwünschten Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 410

Tabelle 4-124: Schwere unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 413

Tabelle 4-125: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 424

Tabelle 4-126: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 433

Tabelle 4-127: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 439

Tabelle 4-128: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 445

Tabelle 4-129: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 448

Tabelle 4-130: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 454

Tabelle 4-131: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 459

Tabelle 4-132: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 461

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 465

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für Untersuchungen aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 468

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für die PT Alopezie in der SOC Erkrankungen der Haut aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 471

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für die PT Diarrhö in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 474

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für die PT Alaninaminotransferase erhöht in der SOC Untersuchungen aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 477
Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für die PT Aspartataminotransferase erhöht in der SOC Untersuchungen aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 488
Tabelle 4-139: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 494
Tabelle 4-140: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 494
Tabelle 4-141: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 495
Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 495
Tabelle 4-143: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 496
Tabelle 4-144: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 498
Tabelle 4-145: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 498
Tabelle 4-146: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 499
Tabelle 4-147: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 499
Tabelle 4-148: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 501
Tabelle 4-149: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 501
Tabelle 4-150: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 516
Tabelle 4-151 (Anhang 4-D1): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel 534
Tabelle 4-152 (Anhang 4-D1): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 534
Tabelle 4-153 (Anhang 4-E): Studiendesign und -methodik für Studie OPTIMUM 541
Tabelle 4-154 (Anhang 4-E): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OPTIMUM 567

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Expanded Disability Status Scale 57
Abbildung 4-2: Übersicht Dimension des SF-36 und Berücksichtigung im MCS und PCS; eigene Darstellung 69
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Abbildung 4-4: Studiendesign der OPTIMUM-Studie 102
Abbildung 4-5: Assessment zur Erkennung und Bestätigung eines MS Krankheitsschubs .. 116
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende* für die ITT Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid .. 127
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis zur Hospitalisierung* für die ITT Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 128
Abbildung 4-8: Verlaufswerte für den Endpunkt *EDSS-Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zur 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende* für die ITT Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 139
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende* für die ITT Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 140
Abbildung 4-11: Verlaufswerte für den Endpunkt *MSFC-Gesamtscore* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Abbildung 4-12: Verlaufswerte für den Endpunkt *Subskala des MSFC-PASAT-3* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Abbildung 4-13: Verlaufswerte für den Endpunkt *Subskala des MSFC - 9-HPT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Abbildung 4-14: Verlaufswerte für den Endpunkt *Subskala des MSFC - T25FW* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152
Abbildung 4-15: Verlaufswerte für den Endpunkt *SDMT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Abbildung 4-16: Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Abbildung 4-17: Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS-Symptom Skala* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Abbildung 4-18: Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS-Impact Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174
Abbildung 4-19: Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS Impact Subdomäne Bewältigungseffekt* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Abbildung 4-20: Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS Impact Subdomäne physischer Effekt* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Abbildung 4-21: Verlaufswerte für den Endpunkt *Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS mittels WPAI:MS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Abbildung 4-22: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 MCS-Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195

Abbildung 4-23: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 PCS-Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 207

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 208

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse (SUE)* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 209

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 210

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führen* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 211

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Chirurgische und medizinische Eingriffe* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 227

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die PT - *Dyspnoe* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 228

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 229

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die PT - *Alopezie* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 230

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die PT - *Ekzem* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 231

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 232

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die PT - *Diarrhö* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 233

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Erkrankungen des Nervensystems* für die PT - *Schwindelgefühl* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 234

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die PT - *Hypercholesterinämie* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 235

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Untersuchungen* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 236

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Untersuchungen* für die PT - *Alaninaminotransferase erhöht* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 237

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Untersuchungen* für die PT - *Aspartataminotransferase erhöht* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 238

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Untersuchungen* für die PT - *Neutrophilenzahl erniedrigt* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 239

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inkl. Hypotonie)*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 258

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inkl. Hypotonie)*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 259

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inkl. Hypotonie)*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 260

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 263

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 264

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 265

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 268

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 269

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 270

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 273
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 274
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 275
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaödem*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 278
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaödem*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 279
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaödem*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 280
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 283
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 284
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 285
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 288
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 289
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 290
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 293
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 294
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 295
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 298
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 299
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 300
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 303

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 304

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie 305

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für *UE von spezifischem Interesse - wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE),* Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 308

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschte Ereignisse* für *UE von spezifischem Interesse - wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE),* Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 309

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* für *UE von spezifischem Interesse - wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE),* Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid..... 310

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende* für die *Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline (*≤ 3,5), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 369

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende* für die *Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline (*> 3,5), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 370

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende* für die *Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (*≤ 3,5), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 371

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende* für die *Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (*> 3,5), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 372

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende* für die *Subgruppe: Protokollversion (*Randomisiert vor Protokoll-Version 4), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 373

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende* für die *Subgruppe: Protokollversion (*Randomisiert nach Protokoll-Version 4), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 374

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende* für die *Subgruppe: Protokollversion (*Randomisiert vor Protokoll-Version 4), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 385

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende* für die *Subgruppe: Protokollversion (*Randomisiert nach Protokoll-Version 4), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid..... 386

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die *Subgruppe: Geschlecht (*männlich), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid..... 411

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die S*ubgruppe: Geschlecht (*weiblich), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid..... 412

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere Unerwünschte Ereignisse* für die *Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose (ja*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 416

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere Unerwünschte Ereignisse* für die *Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose (nein*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 417

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier Kurve für Schwere Unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: *vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)* (ja), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 418

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere Unerwünschte Ereignisse* für die *Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT) (nein*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 419

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere Unerwünschte Ereignisse* für die *Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF) (ja*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid..... 420

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere Unerwünschte Ereignisse* für die *Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF) (nein*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid..... 421

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere Unerwünschte Ereignisse* für die *Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose (ja*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid..... 422

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere Unerwünschte Ereignisse* für die *Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose (nein*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid..... 423

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie)* für die *Subgruppe: Geographische Region (Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid..... 427

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie)* für die *Subgruppe: Geographische Region (EU-Länder und Großbritannien),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid..... 428

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie)* für die *Subgruppe: Geographische Region (Nordamerika),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid..... 429

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie)* für die *Subgruppe: Geographische Region (andere Länder),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid..... 430

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie)* für die *Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening (≤ 1),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 431

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier Kurve für jegliche *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie)* für die *Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening (≥ 2),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 432

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Hypertonie* für die *Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline (≥ 3,5),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 435

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier Kurve für jegliche *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Hypertonie* für die *Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline (>3,5),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 436

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier Kurve für jegliche *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Hypertonie* für die *Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≥ 3,5),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 437

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier Kurve für jegliche *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Hypertonie* für die *Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (> 3,5),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 438

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Leber und Gallenerkrankungen* für die *Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline (ja),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 441

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Leber und Gallenerkrankungen* für die *Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline (nein),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 442

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Leber und Gallenerkrankungen* für die *Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose (RRMS),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 443

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Leber und Gallenerkrankungen* für die *Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose (SPMS),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 444

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Therapieabbruch führen – Leber und Gallenerkrankungen* für die *Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening (≤ 1),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 446

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Leber und Gallenerkrankungen* für die *Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening (* ≥ 2*),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 447

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Lungenerkrankungen* für die *Subgruppe: Geschlecht (*männlich), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 450

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Lungenerkrankungen* für die *Subgruppe: Geschlecht (*weiblich), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 451

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Lungenerkrankungen* für die *Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline (*ja), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 452

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Lungenerkrankungen* für die *Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline (*nein), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 453

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Herpes-Infektionen* für die *Subgruppe: Geographische Region (Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 455

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Herpes-Infektionen* für die *Subgruppe: Geographische Region (EU-Länder und Großbritannien),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 456

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Herpes-Infektionen* für die *Subgruppe: Geographische Region (Nordamerika),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 457

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Herpes-Infektionen* für die *Subgruppe: Geographische Region (andere Länder),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 458

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die *Subgruppe: Geschlecht (*männlich), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 466

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die *Subgruppe: Geschlecht (*weiblich), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 467

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen* für die *Subgruppe: Geschlecht (*männlich), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 469

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen* für die *Subgruppe: Geschlecht (*weiblich), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 470

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Alopezie* für die *Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening (*≤ 1), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 472

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Alopezie* für die *Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening (*≥ 2), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 473

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Diarrhö* für die *Subgruppe: Alter zu Baseline (< 40 Jahre*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 475

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Diarrhö* für die *Subgruppe: Alter zu Baseline (≥ 40 Jahre*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 476

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Geschlecht (männlich*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 480

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Geschlecht (weiblich*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 481

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Alter zu Baseline (< 40 Jahre*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 482

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Alter zu Baseline (≥ 40 Jahre*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 483

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline (ja*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 484

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline (nein*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 485

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose (RRMS*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 486

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose (SPMS*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 487

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Aspartataminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose (ja*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 489

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Aspartataminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose (nein*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid 490

Abbildung 4-135 (Anhang 4-E): Patientenfluss der Studie OPTIMUM 565

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Annualized Relapse Rate (Jährliche Schubrate)
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRO	Clinical Research Organisation
CSR	Clinical Study Report
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUAL	Combined Unique Active Lesions (Kumulative Anzahl der kombinierten einzelnen aktiven Läsionen)
d. h.	das heißt
DMT	Disease-modifying therapies (krankheitsmodifizierende Therapie)
eCRF	electronic Case Report Form
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FS	Functional Systems
FSIQ	Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire
FSIQ-RMS	Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung

HLT	High Level Term
9-HPT	9-Hole Peg Test
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
inkl.	inklusive
IRT	Item Response Theory
ITT	Intention to treat
IVRS	Interaktiven Voice Response Systems
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LS	Least-Square
LS-MW	Least-Square-Mittelwert
MACE	Major adverse cardiovascular events
MCS	Mental Component Summary (mentale Summenskala)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MIAC	Medical Image Analysis Center (Zentrum für medizinische Bildanalyse)
MID	Minimal Important Difference (minimale relevante Differenz)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MW	Mittelwert
NCT	National Clinical Trial
OR	Odds Ratio
PASAT	Paced Serial Addition Test
PCS	Physical Component Summary (körperliche Summenskala)
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PRO	Patient Reported Outcomes
PT	Preferred Terms
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

RD	Risikodifferenz
RMS	schubförmige Multiple Sklerose
RR	Relatives Risiko
RRMS	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SE	Standard Error (Standardfehler)
SES	Standardisierte Effekt Größe?
SF-36	Short Form 36
SF-36v2	Short Form Health 36 Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
SPA	Special Protocol Assessment
SPMS	Sekundär-progrediente Multiple Sklerose
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T25FW	Timed 25-Foot Walk (zeitgesteuerter 25-Fuß-Gehtest)
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events (Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom
USA	United States of America (Vereinigte Staaten)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
WPAI	Work productivity and activity impairment
WPAI-MS	Work productivity and activity impairment multiple sclerosis

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

Für den Wirkstoff Ponesimod soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen bei der Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung gemäß § 35a SGB V bewertet werden.

Das Anwendungsgebiet von Ponesimod gemäß Fachinformation lautet:

Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. (1)

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

- **RMS1:** Erwachsene Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist
- **RMS2:** Erwachsene Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie

Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i. d. R. mindestens sechs Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als sechs Monate betragen und muss begründet werden.

Zur Vereinfachung der Darstellung werden im Folgenden die Abkürzungen RMS1 und RMS2 zur Bezeichnung der beiden Teilpopulationen verwendet.

Für den Wirkstoff Ponesimod in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm die Janssen-Cilag GmbH am 15. Januar 2021 nach § 8 AM-NutzenV ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch (3). Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Ponesimod für erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung folgendermaßen benannt (2):

- **RMS1:** Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung
- **RMS2:** Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab

In Ergänzung zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien sieht die Janssen-Cilag GmbH Teriflunomid als eine weitere relevante zVT für die Teilpopulation RMS1 an (siehe dazu Modul 3A).

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) wird eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt, die durch Suchen in den Studienregistern clinicaltrials.gov, Europäische Union (EU) Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Plattform Search Portal der World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) und dem Arzneimittelinformationssystem (AMIS) sowie dem Clinical Data Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medical Agency (EMA) ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des G-BA durchsucht.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ponesimod im Sinne des § 35a SGB V wird auf Basis der Zulassungsstudie OPTIMUM bewertet. Die OPTIMUM-Studie ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Ponesimod werden prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen, die Ponesimod im zu bewertenden Anwendungsgebiert untersuchen. Es werden erwachsene Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung berücksichtigt. Die Dosierung von Ponesimod richtet sich nach der Fachinformation von Ponesimod. In Frage kommende Studien liefern Ergebnisse in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer wird nicht vorgenommen. Die Studien können abgeschlossen oder laufend sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten vorliegen, die eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. In Abhängigkeit von der zVT ergeben sich für die vom G-BA definierten zwei Teilpopulation unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich der Vergleichstherapien:

- Für die RMS1 werden Studien eingeschlossen, die als Vergleichsintervention Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung verwenden oder Teriflunomid

- Für die RMS2 werden Studien eingeschlossen, die als Vergleichsintervention Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab verwenden

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

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten OPTIMUM-Studie wird gemäß den in der VerfO des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet (4). Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan, der

Studienbericht, die Studienpublikation und die Angaben in Studienregistern zur OPTIMUM-Studie.

Die methodische Qualität (Anhang 4-F) wird auf

- Studienebene (Verzerrungspotential nach Einschätzung der Randomisierungssequenz, zeitlicher Parallelität der Patientengruppen, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte) und
- Endpunktebene (Verzerrungspotential je Endpunkt nach Einschätzung der Verblindung, Umsetzung des Intention to treat-(ITT)-Prinzips, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte)

bewertet.

Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erscheint und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert worden wäre.

Informationssynthese und -analyse

Die OPTIMUM-Studie wird anhand eines Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-A). Demgemäß werden das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt. Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben. Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden erläutert. Zudem werden der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Ponesimod im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden für die RMS1 im direkten Vergleich zu der aus Sicht der Janssen-Cilag GmbH geeigneten zweckmäßigen Vergleichstherapie Teriflunomid bewertet.

Folgende Endpunkte werden in der OPTIMUM-Studie erhoben, ausgewertet und in diesem Dossier dargestellt:

Mortalität

- Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Zwar zeigt sich, dass die im Krankheitsverlauf fortschreitende Morbidität mit einer geringeren Lebenserwartung assoziiert ist, dennoch stellt die MS keine unmittelbar tödlich verlaufende Erkrankung dar. Die Mortalität wird somit nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden

Morbidität

- *Krankheitsschübe*
- *Behinderungsprogression gemessen anhand Expanded Disability Status Scale (EDSS)*
- *Behinderungsprogression gemessen anhand Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)*
- *Behinderungsprogression gemessen anhand Symbol Digit Modalities Test (SDMT)*
- *Fatigue anhand des Patient Global Impression of Severity (PGI-S)*
- *Fatigue anhand des Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire (FSIQ)-RMS*
- *Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von MS anhand des Work productivity and activity impairment (WPAI)*
- *Läsionslast in der Magnetresonanztomographie (MRT)*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *Generische Lebensqualität gemessen anhand Short Form 36 (SF-36v2)*

Nebenwirkungen

- *Jegliche unerwünschten Ereignisse*
- *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*
- *Schwere unerwünschte Ereignisse*
- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*
- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen*
- *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*
- *Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse*

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

RMS1 (Erwachsene Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist)

Tabelle 4-1: Übersicht der relevanten Studienergebnisse OPTIMUM

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
Mortalität	
Todesfälle gesamt	-
Die Mortalität wird nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden.	
Morbidität	
Krankheitsschübe [a]	**Geringer Zusatznutzen, Hinweis**
Jährliche Schubrate bis Studienende Rate Ratio = 0,695 [0,570; 0,848]; p = 0,0003 Raten (Anzahl Schübe/Personenjahr) = 0,216 vs. 0,303	
Jährliche Schubrate bis Woche 60 Rate Ratio = 0,730 [0,592; 0,901]; p = 0,0034 Raten (Anzahl Schübe/Personenjahr): 0,272 vs. 0,378	
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende Rate Ratio = 0,689 [0,500; 0,952]; p = 0,0237 Raten (Anzahl Schübe/Personenjahr): 0,147 vs. 0,209)	
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende HR = 0,751 [0,614; 0,918], p = 0,0052 166 (29,3%) vs. 223 (39,4%)	
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende OR = 1,320 [1,036; 1,683]; p = 0,0249 RR = 1,122 [1,018; 1,237]; p = 0,0208 353 (62,3%) vs. 314 (55,5%)	
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende OR = 0,755 [0,596; 0,958]; p = 0,0204 RR = 0,848 [0,0737; 0,975]; p = 0,0208 166 (29,3%) vs. 223 (39,4%)	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
Behinderungsprogression EDSS [a]	
Zeit bis zur 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende HR = 0,837 [0,567; 1,237], p = 0,3729 46 (8,1%) vs. 56 (9,9%) nicht signifikant - aber numerischer Vorteil für Ponesimod	
Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende HR = 0,829 [0,585; 1,177], p = 0,2949 57 (10,1%) vs. 70 (12,4%) nicht signifikant - aber numerischer Vorteil für Ponesimod	
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score zu Woche 108 Diff LS Mean -0,122 [-0,199; -0,045], p = 0,0020 keine klinische Relevanz	
Behinderungsprogression MSFC	
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108 Diff LS Mean 0,068 [0,019; 0,116], p = 0,0061 keine klinische Relevanz	
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108 Diff LS Mean -0,945[-1,34; -0,549], p < 0,0001 keine klinische Relevanz	
Beeinträchtigung der Aktivität WPAI	
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108 Diff LS Mean: -3,019 [-5,58; -0,456], p = 0,0210 keine klinische Relevanz	
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf Diff LS Mean: -3,005 [-4,93; -1,08], p = 0,0022 keine klinische Relevanz	
Fatigue FSIQ-RMS	
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108 OR = 0,702 [0,553; 0,890]; p = 0,0035 RR = 0,811 [0,704; 0,934]; p = 0,0036	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
208 (36,7%) vs. 256 (45,2%)	
Läsionslast im MRT	
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1 und T2-Läsionen bis Studienende Rate Ratio = 0,444 [0,364; 0,542]; p = <0,0001 Raten (Anzahl Läsionen/Jahre): 1,559 vs. 3,481	
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende OR = 0,563 [0,439; 0,721]; p = <0,0001 RR = 0,687 [0,583; 0,809]; p = <0,0001 102 (18,0%) vs. 178 (31,4%)	
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende OR = 0,581 [0,452; 0,746]; p = <0,0001 RR = 0,836 [0,769; 0,908]; p = <0,0001 301 (53,1%) vs. 364 (64,3%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36 PCS	**Geringer Zusatznutzen, Hinweis**
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 OR = 0,582 [0,416; 0,814]; p = 0,0014 RR = 0,630 [0,472; 0,840]; p = 0,0016 65 (11,5%) vs. 103 (18,2%)	
Sicherheit und Verträglichkeit	
Jegliche UE	**Zusatznutzen nicht belegt**
RR = 1,008 [0,996; 1,051], p = 0,7172 502 (88,8%) vs. 499 (88,2%)	
Schwere UE	
RR = 1,503 [0,928; 2,434], p = 0,0980 39 (6,9%) vs. 26 (4,6%)	
Schwerwiegende UE	
RR = 1,067 [0,726; 1,568], p = 0,7410 49 (8,7%) vs. 46 (8,1%)	
UE, die zum Therapieabbruch führen	
RR = 1,444 [0,947; 2,201], p = 0,0878 49 (8,7%) vs. 34 (6,0%)	
UE, die zum Tode führen	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
0 (0,0%) vs. 2 (0,4%)	
UE von besonderem Interesse	
Jegliche UE von besonderem Interesse mit statistischer Signifikanz	
Leber- und Gallenerkrankungen RR = 1,771 [1,387; 2,262], p < 0,0001 145 (25,7%) vs. 82 (14,5%) *Lungenerkrankungen* RR = 3,005 [1,695; 5,328], p = 0,0002 45 (8,0%) vs. 15 (2,7%) *Krampfanfälle* RR = 8,014 [1,006; 63,867], p = 0,0494 8 (1,4%) vs. 1 (0,2%)	
Schwere UE von besonderem Interesse mit statistischer Signifikanz	
Keine statistische Signifikanz	
Schwerwiegende UE von besonderem Interesse mit statistischer Signifikanz	
Keine statistische Signifikanz	
UE von spezifischem Interesse	
MACE	
Jegliche UE 0 (0,0%) vs. 3 (0,5%) *schwere UE* 0 (0,0%) vs. 2 (0,4%) *schwerwiegende UE* 0 (0,0%) vs. 3 (0,5%) *UE, die zum Therapieabbruch bzw. Tod führen* 0 (0,0%) vs. 2 (0,4%)	
SOC und PT Ebene	
SOC *Untersuchungen - jegliche UE* RR = 1,398 [1,158; 1,688], p = 0,0005 187 (33,1%) vs. 134 (23,7%)	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
PT *Alaninaminotransferase erhöht - jegliche UE* RR = 2,079 [1,531; 2,824] p = <0,0001 110 (19,5%) vs. 53 (9,4%) PT *Aspartataminotransferase erhöht - jegliche UE* RR = 1,803 [1,057; 3,076], p = 0,0305 36 (6,4%) vs. 20 (3,5%) PT *Neutrophilenzahl erniedrigt - jegliche UE* RR = 0,091 [0,012; 0,703], p = 0,0216 1 (0,2%) vs. 11 (1,9%)	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - jegliche UE RR = 0,818 [0,677; 0,987], p = 0,0362 142 (25,1%) vs. 174 (30,7%) PT *Diarrhoe - jegliche UE* RR = 0,455 [0,272; 0,763], p = 0,0028 20 (3,5%) vs. 44 (7,8%)	
SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - jegliche UE* RR = 0,497 [0,385; 0,643], p < 0,0001 72 (12,7%) vs. 145 (25,6%) PT *Alopezie - jegliche UE* RR = 0,250 [0,151; 0,414]; p < 0,0001 18 (3,2%) vs. 72 (12,7%) PT *Ekzem - jegliche UE* RR = 0,273 [0,077; 0,974]; p = 0,0455 3 (0,5%) vs. 11 (1,9%)	
SOC *Erkrankungen des Nervensystems* keine statistische Signifikanz PT *Schwindelgefühl - jegliche UE* RR = 1,870 [1,010; 3,463]; p = 0,0465 28 (5,0%) vs. 15 (2,7%)	
SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – UE, die zum Therapieabbruch führen* keine statistische Signifikanz 7 (1,2%) vs. 0 (0,0%) PT *Dyspnoe - jegliche UE*	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
RR = 4,293 [1,902; 9,693]; p = 0,0005 30 (5,3%) vs. 7 (1,2%) PT *Dyspnoe – UE, die zum Therapieabbruch führen* keine statistische Signifikanz 6 (1,1%) vs. 0 (0,0%)	
SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* keine statistische Signifikanz PT *Hypercholesterinaemie - jegliche UE* RR = 4,341 [1,244; 15,151]; p = 0, 0213 13 (2,3%) vs. 3 (0,5%)	
SOC *Chirurgische und medizinische Eingriffe -jegliche UE* RR = 2,087 [1,059; 4,113], p = 0,0335 25 (4,4%) vs. 12 (2,1%)	
SOC *Augenerkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen* keine statistische Signifikanz 7 (0,9%) vs. 0 (0,0%) PT *Makulaoedem - UE, die zum Therapieabbruch führen* keine statistische Signifikanz 7 (0,9%) vs. 0 (0,0%)	
a: Der Median wurden in keinem der beiden Studienarme erreicht. Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; Gd: Gadolinium; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MACE: Major adverse cardiovascular events; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RMS: schubförmige Multiple Sklerose; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work productivity and activity impairment	

Mortalität

Bei der MS handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Zwar zeigt sich, dass die im Krankheitsverlauf fortschreitende Morbidität mit einer geringeren Lebenserwartung assoziiert ist, dennoch stellt die MS keine unmittelbar tödlich verlaufende Erkrankung dar. Die Mortalität wird somit nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden.

In der Nutzenkategorie Mortalität ergibt sich für die Teilpopulation RMS1 für Ponesimod daher **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber Teriflunomid.

Morbidität

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT Teriflunomid, die auf einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. auf der Abschwächung deutlich wahrnehmbarer Symptome infolge der deutlichen Vermeidung klinischer Schübe der MS beruht. Schubfreiheit ist eines der wichtigsten Ziele der MS-Therapie. Unter Ponesimod erleiden weniger Patienten einen Schub. Da Schübe mit einer (teils anhaltenden) Verschlechterung im EDSS-Score (und somit im Grad der Behinderung) einhergehen, kann durch Reduktion der Schubrate und der Verzögerung bis zum nächsten Schub, eine Verschlechterung in der Behinderung vermieden und für den Patienten eine längere Zeit ohne weitere Beeinträchtigung erwirkt werden. Der Vorteil von Ponesimod hinsichtlich der reduzierten Krankheitsaktivität zeigt sich auch bei den ergänzend dargestellten MRT-Parametern. Zusätzlich zur Verringerung der Krankheitsaktivität tritt unter Ponesimod eine Verschlechterung in einem der häufigsten und für den Patienten belastendsten MS-Symptome, der Fatigue, signifikant weniger auf. In der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich für die Teilpopulation RMS1 für Ponesimod insgesamt ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber Teriflunomid.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da die MS durch schwere die Lebensqualität beeinträchtigende Symptome gekennzeichnet ist und den Patienten bereits in frühen Lebensphasen betrifft, ist es von großer Bedeutung und ein wichtiges Behandlungsziel eine Verschlechterung der Lebensqualität langfristig zu vermeiden. Für Ponesimod zeigt sich durch eine moderate Verringerung des relativen Risikos für eine Verschlechterung im SF-36 Summenscore PCS eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für die Teilpopulation RMS1 für Ponesimod daher ein **geringer Zusatznutzen** gegenüber Teriflunomid.

Sicherheit und Verträglichkeit

Im Allgemeinen zeigt Ponesimod ein ähnliches Verträglichkeitsprofil wie andere S1P-Rezeptormodulatoren. Auf SOC und PT Ebene ist bei Ponesimod jedoch kein erhöhtes Risiko für Infektionen, Bradyarrhythmie, atrioventrikuläre Reizleitungsstörung und erhöhte Leberenzyme zu erkennen. Wie bei anderen S1P-Modulatoren besteht auch bei Ponesimod ein erhöhtes Risiko für Bronchokonstriktion und Makulaödem. Das Sicherheitsprofil ist bekannt, kann überwacht werden und ist für andere S1P-Modulatoren akzeptiert. Bei Betrachtung des Relativen Risikos zeigen sich bei der Auswertung der *Jeglichen UE, Schweren UE, Schwerwiegenden UE, UE, die zum Therapieabbruch führen und UE, die zum Tode führen* keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auf SOC und PT Ebene ergeben sich sowohl Vorteile als auch Nachteile für Ponesimod. Diese unerwünschten Ereignisse sind gut behandelbar und/oder nach Absetzen der Therapie reversibel.

In der Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit ergibt sich für die Teilpopulation RMS1 für Ponesimod daher **kein Beleg für einen Schaden** gegenüber Teriflunomid.

Gesamtschau RMS1

Ponesimod zeigt in der Teilpopulation RMS1 eine statistisch signifikante Reduktion der Schübe um 30,5% gegenüber Teriflunomid. Daher ergibt sich in der **Nutzenkategorie Morbidität** einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.**

In der **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** für Ponesimod.

Für die **Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit** ergibt sich ein ausgeglichenes Bild zwischen den Behandlungsarmen, sodass **kein Beleg für einen Schaden** für Ponesimod abgeleitet werden kann.

Zusammenfassend ergibt sich für die RMS1 der therapienaiven sowie der vorbehandelten, aber nicht hochaktiven Patienten in der Gesamtschau durch die erhöhte Wirksamkeit bei einem ausgeglichenen Sicherheitsprofil ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

RMS2 (Erwachsene Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der zVT Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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.

Fragestellung

Für den Wirkstoff Ponesimod soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen bei der Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung gemäß § 35a SGB V bewertet werden.

Patientenpopulation

Das Anwendungsgebiet von Ponesimod gemäß Fachinformation lautet:

Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. (1)

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

- **RMS1:** Erwachsene Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist
- **RMS2:** Erwachsene Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie

Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i. d. R. mindestens sechs Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als sechs Monate betragen und muss begründet werden.

Zur Vereinfachung der Darstellung werden im Folgenden die Abkürzungen RMS1 und RMS2 zur Bezeichnung der beiden Teilpopulationen verwendet.

Intervention

Bei der zur Bewertung stehenden Intervention handelt es sich um den Sphingosin-1-Phosphat- (S1P-) Rezeptor-Modulator Ponesimod. Ponesimod wird gemäß Fachinformation zunächst nach einem vorgegebenen Dosis-Titrationsschema über 14 Tage auftitriert, im Anschluss beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 20 mg einmal täglich (1).

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Ponesimod in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm die Janssen-Cilag GmbH am 15. Januar 2021 nach § 8 AM-NutzenV ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch (3). Der G-BA hat die zVT für Ponesimod für erwachsene Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung folgendermaßen benannt (2):

- **RMS1:** Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung
- **RMS2:** Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab

In Ergänzung zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien sieht die Janssen-Cilag GmbH Teriflunomid als eine weitere relevante zVT für die Teilpopulation RMS1 an (siehe dazu Modul 3A).

Für die Teilpopulation **RMS1** werden daher die Ergebnisse der zulassungsbegründenden, randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie OPTIMUM zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Teilpopulation **RMS2** liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* sowie *unerwünschte Ereignisse* auf Grundlage der in der Studie OPTIMUM erhobenen klinischen Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

Folgende Endpunkte werden in der Studie OPTIMUM erhoben, ausgewertet und in diesem Dossier dargestellt.

Mortalität

Die Mortalität wird in der OPTIMUM-Studie nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden.

Morbidität

Die Morbidität wird anhand der folgenden Endpunkte dargestellt:

- *Krankheitsschübe*
- *Behinderungsprogression (EDSS, MSFC, SDMT)*
- *Fatigue (PGI-S, FSIQ-RMS)*
- *Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten (WPAI)*
- *Läsionslast im MRT*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *SF-36*

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wird anhand der folgenden Endpunkte dargestellt:

- *Jegliche unerwünschte Ereignisse*
- *Schwere unerwünschte Ereignisse*
- *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*
- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*
- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen*
- *Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT):*
    - *Jegliche unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥ 10%, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind*
    - *Schwere unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥ 5%, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind*
    - *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥ 5%, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind*
    - *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder Tod führen nach SOC und PT ohne Schwellenwerte*
- *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*
- *Spezifische unerwünschte Ereignisse*

- *wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE)*
- *Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS)*

Aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz wird ergänzend zu den oben genannten Endpunkten die mittels MRT bestimmte Läsionslast als Maß der Krankheitsaktivität dargestellt. Die hierfür durchgeführten Auswertungen werden nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.

Studientypen

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ponesimod wird ausschließlich die bestverfügbare Evidenz auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (*randomized controlled trial*, RCT) (Evidenzstufe 1b) herangezogen.

Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wird anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (siehe Anhang 4-F).

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.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet.

Es werden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien in Tabelle 4-2 (Fragestellung RMS1) bzw. Tabelle 4-3 (Fragestellung RMS2) erfüllen.

Patientenpopulation

In Abhängigkeit von den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen werden unterschieden:

- **RMS1:** Erwachsene Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist
- **RMS2:** Erwachsene Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Ponesimod.

Dosierung

Gemäß Fachinformation wird Ponesimod zunächst nach einem vorgegebenen Dosis-Titrationsschema über 14 Tage auftitriert, im Anschluss beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 20 mg einmal täglich (1).

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Ponesimod in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm die Janssen-Cilag GmbH am 15. Januar 2021 beim G-BA ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV in Anspruch (Vorgangsnummer 2020-B-344) (2). Vom G-BA wurde die zVT für Ponesimod für erwachsene Patienten mit RMS folgendermaßen benannt:

- **RMS1:** Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung
- **RMS2:** Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung

In Ergänzung zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien sieht die Janssen-Cilag GmbH den Wirkstoff Teriflunomid als eine weitere relevante zVT für die Teilpopulation RMS1 an (siehe dazu Modul 3.1).

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 5. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (Sicherheit und Verträglichkeit) zu berücksichtigen (4). Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.

Studientyp

Randomisierte klinische Studien sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit

behaftet. Sofern Evidenz dieser Güte gefunden wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe (nicht randomisiert, nicht kontrolliert) von der Evaluation ausgeschlossen.

Studiendauer

Es werden nur Studien mit einer kontrollierten Behandlungsphase von mindestens 12 Monaten berücksichtigt.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Ebenfalls berücksichtigt werden Doppelpublikationen, die zusätzliche Informationen liefern. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Kongressabstracts oder Poster zur Darstellung von Studienergebnissen sowie Reviews.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Sprache

Es werden nur deutsch- oder englischsprachige Publikationen berücksichtigt.

Eine Übersicht für die Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Anwendungsgebieten RMS1 und RMS2 findet sich in Tabelle 4-2 bzw. Tabelle 4-3.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung für die Fragestellung **RMS1** (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kategorie	Nr.	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	E1	Erwachsene Patienten mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist **(RMS1)**	A1	Population nicht wie definiert	Es handelt sich dabei um die Aufteilung des Anwendungsgebietes gemäß G-BA-Vorgabe (2) in Übereinstimmung mit der Patientenpopulation laut Fachinformation von Ponesimod (1).
Intervention	E2	Ponesimod (Dosierungsschema gemäß Fachinformation)	A2	Intervention abweichend	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation

Vergleichstherapie	E3	Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab oder Teriflunomid unter Berücksichtigung der Zulassung	A3	Vergleichstherapie abweichend	zVT gemäß G-BA-Beratungsgespräch (2)
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit).	A4	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung von Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gem. 5. Kapitel, § 5 Abs. 2 VerfO (4)
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT)	A5	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	Gemäß 5. Kapitel, § 5 Abs. 3 VerfO ist die Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib) (4)
Studiendauer	E6	Mindestens 12 Monate	A6	Studiendauer abweichend	Entspricht dem etablierten Vorgehen bei Nutzenbewertungen im AWG der MS (5, 6)
Publikationstyp[a]	E7	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	A7	Keine Primärpublikation, Review, Abstract	Die Kriterien des CONSORT-Statements sind mehrheitlich zu erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen (siehe Anforderungen der G-BA VerfO). (4)
Studienstatus	E8	Abgeschlossen oder laufend mit vorliegenden Ergebnissen	A8	Abweichender Studienstatus	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie
Publikationssprache	E9	Deutsch oder Englisch	A9	Abweichende Publikationssprache	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie

a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden.

Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; bzw.: beziehungsweise; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MS: Multiple Sklerose; RCT: Randomized Controlled Trial; RMS: schubförmige Multiple Sklerose; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; VerfO: Verfahrensordnung, z. B.: zum Beispiel.; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung für die Fragestellung **RMS2** (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kategorie	**Nr.**	**Einschlusskriterium**	**Nr.**	**Ausschlusskriterium**	**Begründung**
Population	E1	Erwachsene Patienten mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (**RMS2**)	A1	Population nicht wie definiert	Es handelt sich dabei um die Aufteilung des Anwendungsgebietes gemäß G-BA-Vorgabe (2) in Übereinstimmung mit der Patientenpopulation laut Fachinformation von Ponesimod (1)
Intervention	E2	Ponesimod (Dosierungsschema gemäß Fachinformation)	A2	Intervention abweichend	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation
Vergleichstherapie	E3	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab unter Berücksichtigung der Zulassung	A3	Vergleichstherapie abweichend	zVT gemäß G-BA Beratungsgespräch (2)
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit).	A4	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung von Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gem. 5. Kapitel, § 5 Abs. 2 VerfO (4)
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT)	A5	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	Gemäß 5. Kapitel, § 5 Abs. 3 VerfO ist die Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib) (4)
Studiendauer	E6	Mindestens 12 Monate	A6	Studiendauer abweichend	Entspricht dem etablierten Vorgehen bei Nutzenbewertungen im AWG der MS
Publikationstyp[a]	E7	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	A7	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Poster	Die Kriterien des CONSORT Statements sind mehrheitlich zu erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen (siehe Anforderungen der G-BA VerfO). (4)
Studienstatus	E8	Abgeschlossen oder laufend mit	A8	Abweichender Studienstatus	Notwendige Voraussetzung zur

		vorliegenden Ergebnissen			Bewertung der Eignung der Studie
Publikationssprache	E9	Deutsch oder Englisch	A9	Abweichende Publikationssprache	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie

a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden.

Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; bzw.: beziehungsweise; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MS: Multiple Sklerose; RCT: Randomized Controlled Trial; RMS: schubförmige Multiple Sklerose; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; VerfO: Verfahrensordnung, z. B.: zum Beispiel.; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend dem Methodenpapier des IQWiG werden grundsätzlich nur Studien zur Bewertung herangezogen, in denen mindestens 80% der eingeschlossenen Patienten die Einschlusskriterien erfüllen (7). Im Einzelfall können auch davon abweichende Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, sofern die betreffenden Patienten in Form einer Teilpopulationsanalyse ausgewertet werden können oder sofern aus anderen Gründen eine Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation gerechtfertigt ist.

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.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wird eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchdatum: 22.04.2021). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wird auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) nach relevanten Treffern gesucht. Die Suche dient der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Für jede Datenbank wird eine individuell adaptierte Suchstrategie unter Verwendung der spezifischen Thesauri und von Synonymen entwickelt.

Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE der validierte und in der VerfO empfohlene Filter für RCT nach Wong (8) genutzt. Bei der Suche in MEDLINE werden die Treffer mit den zusätzlich durch den Cochrane-Suchfilter (9) gefundenen Treffer ergänzt. Die

Recherche in Cochrane CENTRAL wird nicht durch Suchfilter weiter eingeschränkt. Zeitraum, Art der Publikation oder die Sprache werden jeweils nicht eingegrenzt.

Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-A für die jeweilige Datenbank dokumentiert.

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 0 zu dokumentieren.

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

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

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister *clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP; http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx) und das Arzneimittelinformationssystem (AMIS; https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) sowie das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA, (https://clinicaldata.ema.europa.eu) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention Ponesimod bzw. den Synonymen für die Studie OPTIMUM durchsucht (Suchzeitraum: 13.04.2021, 20.04.2021 bzw. 10.05.2021).

Um bei der Recherche eine optimale Sensitivität zu erreichen, wird der Wirkstoffname mit synonym verwendeten Bezeichnungen und dem Handelsnamen durch eine ODER-Verknüpfung kombiniert. Die Studie OPTIMUM wird auch mit dem synonym verwendeten Studienkürzel AC-058B301 gesucht.

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen nach RCT sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Anhang 4-B gibt einen Überblick über die verwendeten Suchstrategien sowie die Anzahl der Suchergebnisse.

Eine Dokumentation der Suchstrategie nach Ergebnisberichten in Clinical Data (Suchportal der *European Medicines Agency*) und dem AMIS ist nicht erforderlich. Die gefundenen Einträge in diesen Datenbanken enthielten zum Recherchezeitpunkt am 10.05.2021 keine Ergebnisberichte.

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 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.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 10.05.2021). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff- (Ponesimod), der Handelsname (Ponvory®), die Produktbezeichnung (ACT128800) und die Studienbezeichnungen OPTIMUM und AC-058B301 verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet.

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

[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

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden durch zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Tabelle 4-2 (Fragestellung RMS1) bzw. Tabelle 4-3 (Fragestellung RMS2) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-10) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden durch zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Tabelle 4-2 (Fragestellung RMS1) bzw. Tabelle 4-3 (Fragestellung RMS2) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand ihres Registereintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-10) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden durch zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Tabelle 4-2 (Fragestellung RMS1) bzw. Tabelle 4-3 (Fragestellung RMS2) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-10) eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der eingeschlossenen randomisierten Studie OPTIMUM erfolgt auf Studien- und Endpunktebene. Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F werden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene gemäß der vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Diese werden dann zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studie herangezogen.

A. Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studienebene fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und der behandelnden Personen, ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im statistischen Analyseplan, in der Studienpublikation und in Studienregistern abgeglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, werden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung und ggf. nachträgliche Änderungen werden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

B. Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

C. Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Für die Bewertung der Aussagekraft der

randomisierten Studien wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene jeweils auf Grundlage des Studienprotokolls, des statistischen Analyseplans, des Studienberichts und der Einträge in Studienregistern als Quelle bestimmt. Mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt.

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.

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen RCT erfolgt auf Basis der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements (Anhang 4-E) sowie entlang des CONSORT-Flow-Charts. So werden das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben (Item 7-12). Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden klar und anschaulich erläutert. Zudem wird der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Analysezeitpunkte und Nachbeobachtungsdauern angegeben (Item 13-14).

Die Charakterisierung der eingeschlossenen RCT wird in Tabelle 4-8 dargestellt.

[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.

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.

4.2.5.2.1 Teilpopulationen

Gemäß des Beratungsgesprächs vom 15. Januar 2021 unterscheidet der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet von Ponesimod zwei Patientenpopulationen (2). Die Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 beinhalten folgende Patienten:

- **RMS1:** Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist,
- **RMS2:** Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Die beiden Teilpopulationen werden somit nach den beiden Hauptkriterien „Vorbehandlungsstatus“ (nicht bzw. nicht angemessen vorbehandelt; angemessen vorbehandelt) und „Krankheitsaktivität“ (nicht hochaktiv; hochaktiv) differenziert. Die Patienten aus der OPTIMUM-Studie werden diesen beiden Populationen zugeordnet, je nachdem, ob das jeweilige Kriterium zutrifft oder nicht zutrifft.

Kriterium: Angemessene Vorbehandlung

Gemäß der Aussage des G-BA im Beratungsgespräch umfasst eine angemessene (Vor-)Behandlung in der Regel mindestens sechs Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz

und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als sechs Monate betragen und muss begründet werden. (2)

Im Rahmen der Auswertung der OPTIMUM-Studie für das vorliegende Nutzendossier gilt das Kriterium der angemessenen Vorbehandlung als erfüllt, wenn die Patienten im vorangegangenen Jahr vor Studieneinschluss für mindestens sechs Monate mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (*disease modifying therapy*, DMT) behandelt worden waren. Für die Prüfung des Kriteriums soll ausschließlich die letzte DMT-Behandlung der Patienten vor Studieneinschluss relevant sein. Patienten ohne Vorbehandlung und Patienten mit einer Vorbehandlungsdauer von weniger als sechs Monaten werden als nicht (angemessen) vorbehandelt angesehen.

Kriterium: Hohe Krankheitsaktivität

In der medizinischen Wissenschaft besteht derzeit keine allgemein gültige Definition für eine „hochaktive Erkrankung". Zur Bestimmung der Krankheitsaktivität werden im klinischen Alltag einerseits klinische Parameter wie die Schubfrequenz, der Schweregrad der Schübe und die Rückbildung der Symptome sowie andererseits bildgebende Parameter wie die Läsionslast im MRT berücksichtigt (siehe dazu auch Modul 3A). Im Beratungsgespräch vom 15. Januar 2021 hat der G-BA darauf verwiesen, dass gemäß Guideline der EMA (10) für das Vorliegen einer hochaktiven Erkrankung eine Kombination aus unter Therapie persistierenden klinischen Schüben und einer Aktivität im MRT genannt werde. Es sei daher fraglich, ob Patienten, die ausschließlich in der bildgebenden Diagnostik eine Entzündung zeigen, jedoch keine klinischen Symptome aufweisen, bereits regelhaft für eine Eskalationstherapie in Frage kämen (2).

Vor diesem Hintergrund wurde bei der Auswertung der OPTIMUM-Studie für das vorliegende Nutzendossier bei Patienten von einer hohen Krankheitsaktivität ausgegangen, wenn sie

- im vorangegangenen Jahr vor Studieneinschluss mindestens einen qualifizierenden Schub, d. h. einen Schub während oder unmittelbar nach einer angemessenen Vorbehandlung mit DMT (maximaler Abstand zum Ende der Vorbehandlung: zwei Monate), erlebt hatten **und**
- trotz angemessener Vorbehandlung mit DMT zu Baseline in der MRT-Untersuchung mindestens eine Gadolinium-anreichernde (Gd+) T1-Läsion nachgewiesen wurde.

Bei Patienten, die im vorangegangenen Jahr vor Studieneinschluss nur einen qualifizierenden Schub erlitten oder nur eine Gd+ T1-Läsion zu Baseline aufwiesen oder bei denen beides nicht aufgetreten ist, wurde im vorliegenden Dossier von einer nicht hochaktiven Krankheitsaktivität ausgegangen.

In der OPTIMUM-Studie erfüllen über 80% der eingeschlossenen Patienten die beiden vorgenannten Kriterien der RMS1 (keine Vorbehandlung, oder angemessen vorbehandelt und nicht hochaktiv) (s. Abschnitt 4.3.1). Daher wird, wie in den Allgemeinen Methoden Version 6.0 des

IQWiG (7) beschrieben, die in der OPTIMUM-Studie untersuchte Studienpopulation gesamthaft für die RMS1 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene OPTIMUM-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ponesimod werden folgende Baseline-Charakteristika dargestellt:

Demografische Charakteristika

- Geschlecht
- Alter (Jahre und Kategorien)
- Ethnie
- Größe (cm) Gesamt/Männer/Frauen
- Gewicht zu Baseline (kg) Gesamt/Männer/Frauen
- Body Mass Index (BMI) (kg/m^2) zu Baseline Gesamt/Männer/Frauen
- Geographische Regionen

Krankheitsspezifische Charakteristika

- EDSS-Score zu Baseline
- EDSS-Score zu Baseline (Kategorie ≤ 3,5 vs. > 3,5)
- Jegliche DMT-Behandlung vor Randomisierung
- Jegliche DMT-Behandlung innerhalb der letzten 2 Jahre vor Randomisierung
- Zeit seit Auftreten erster MS-Symptome vor Randomisierung
- Zeit seit initialer MS-Diagnose vor Randomisierung
- Zeit seit letztem Schub vor Randomisierung
- Anzahl an Schüben im letzten Jahr vor Studieneinschluss
- Anzahl an Schüben in letzten 2 Jahren vor Studienbeginn
- MS-Verlaufsform
- Gd+ T1-Läsionen zu Baseline (Ja/Nein)
- Anzahl Gd+ T1-Läsionen zu Baseline
- Anzahl T2-Läsionen zu Baseline (<9, ≥9)
- Volumen der T2-Läsionen (mm^3) zu Baseline
- Hochaktive Erkrankung (Ja/Nein)
- Rauchstatus (Ja/Nein)

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

4.2.5.2.3.1 Mortalität

Bei der MS handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Zwar zeigt sich, dass die im Krankheitsverlauf fortschreitende Morbidität mit einer geringeren Lebenserwartung assoziiert ist, dennoch stellt die MS keine unmittelbar tödlich verlaufende Erkrankung dar (11). Die

Mortalität wird somit nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden (Abschnitt 4.3.1.3.1.10.1).

4.2.5.2.3.2 Morbidität – Krankheitsschübe

Operationalisierung

Ein Krankheitsschub ist definiert als das Neuauftreten, die Verschlechterung oder das Wiederauftreten neurologischer Symptome, welche mindestens 24 Stunden andauern, mindestens 30 Tage nach Auftreten eines vorhergehenden Schubes einsetzen und nicht mit einer Erhöhung der Körpertemperatur oder einer Infektion einhergehen. Eine andere Ursache der jeweiligen Symptome soll zudem durch den behandelnden Neurologen ausgeschlossen werden.

Die neurologischen Symptome betreffen das Sehvermögen, sensorische Funktionen, die Darm- und Blasenfunktion, die Mobilität oder die Funktionen der jeweiligen Hirnareale (Hirnstamm, pyramidales System, zerebellares System und zerebrales System). Ein Formblatt zur Abfrage einzelner Symptome ist im Rahmen der OPTIMUM-Studie Teil des Studienprotokolls (12).

Ein Krankheitsschub wird vom behandelnden Neurologen nur dann bestätigt, sofern die Symptome einhergehen mit

- einer Erhöhung des EDSS-Scores (Gesamtscore) um ≥ 0,5 Punkte bei einem Ausgangswert von > 0 Punkten bzw. einer Erhöhung des EDSS-Scores um ≥ 1 Punkt bei einem Ausgangwert von 0 Punkten
  oder
- einer Erhöhung in mindestens zwei funktionellen Systemen des EDSS um ≥ 1 Punkt
  oder
- einer Erhöhung in mindestens einem funktionellen System des EDSS um ≥ 2 Punkte (ausgenommen *Darm- und Blasenfunktion* und *zerebrales System*).

Zur Beurteilung der Krankheitsschübe werden folgende Auswertungen dargestellt:

- *Zeit bis* zum ersten bestätigten Schub bis Studienende
- *Zeit bis zum ersten Schub, der zur* Hospitalisierung führt bis Studienende
- *Jährliche Schubrate bis Studienende*
- *Jährliche Schubrate bis Woche 12*
- *Jährliche Schubrate bis Woche 60*
- *Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende*
- *Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende*
- *Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60*
- *Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende*

Validität

Die in der OPTIMUM-Studie zur Anwendung gekommenen Kriterien zur Definition eines Krankheitsschubes entsprechen denen der deutschen S2k-Leitlinie (13). Zudem wird das Auftreten eines Krankheitsschubes objektiv durch den Prüfarzt beurteilt und verifiziert und erfolgt anhand eines klaren Schemas (siehe Abbildung 4-1). Die EDSS wurde bereits in den frühen 1980er Jahren als wichtiger Bestandteil der Operationalisierung eines Schubes eingeführt und ist heute das am häufigsten eingesetzte Instrument in klinischen Studien, um die MS bedingte Behinderung zu messen (14). Weitere Ausführungen dazu finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.3.

Patientenrelevanz

Krankheitsschübe unterscheiden sich stark zwischen den Patienten, da die Intensität vom Ausmaß und Lage der Entzündung und dadurch einhergehende Schädigung im zentralen Nervensystem bedingt ist. Häufige Symptome sind Taubheitsgefühl, Schmerz, Lähmungserscheinung oder Sehstörung (15). Diese Funktionseinschränkungen können zwischen Wochen bis Monate andauern (16) oder auch zu anhaltender Behinderungsprogression führen (17). Ferner haben sowohl der Grad der Erholung nach einem Schub als auch die Schubfrequenz einen wesentlichen Einfluss auf die Krankheitsprogression und die Behinderung (18, 19). Die möglichen Konsequenzen eines Schubes stellen für den Patienten eine große Belastung dar (20-22). Schubbezogene Endpunkte, wie die Verringerung der Anzahl von Schüben, das Hinauszögern des nächsten Schubs, und die Erhöhung des Anteils schubfreier Patienten stellen patientenrelevante Endpunkte dar, was der G-BA im Beratungsgespräch bestätigte (2).

4.2.5.2.3.3 Morbidität – Behinderungsprogression

4.2.5.2.3.3.1 Extended Disability Status Scale (EDSS)

Operationalisierung

Die MS ist eine chronisch progressive Autoimmunerkrankung, die mit einer voranschreitenden Neurodegeneration verbunden ist, welche bei den betroffenen Patienten langfristig zu erheblicher Behinderung führen kann (23, 24).

Das derzeit am häufigsten eingesetzte Instrument zur Beschreibung der MS-bedingten neurologischen Defizite ist die im Jahr 1983 von Kurtzke entwickelte EDSS (25). Sie beruht auf der standardisierten Bestimmung der Gehfähigkeit sowie acht weiterer funktioneller Systeme (Details siehe Modul 3A). Die Ergebnisse zur Gehfähigkeit und zu den funktionellen Systemen werden anschließend zu einem Gesamtscore zusammengefasst, welcher von 0,0 (keine Behinderung) bis 10,0 (Tod) reicht (siehe Abbildung 4-1).

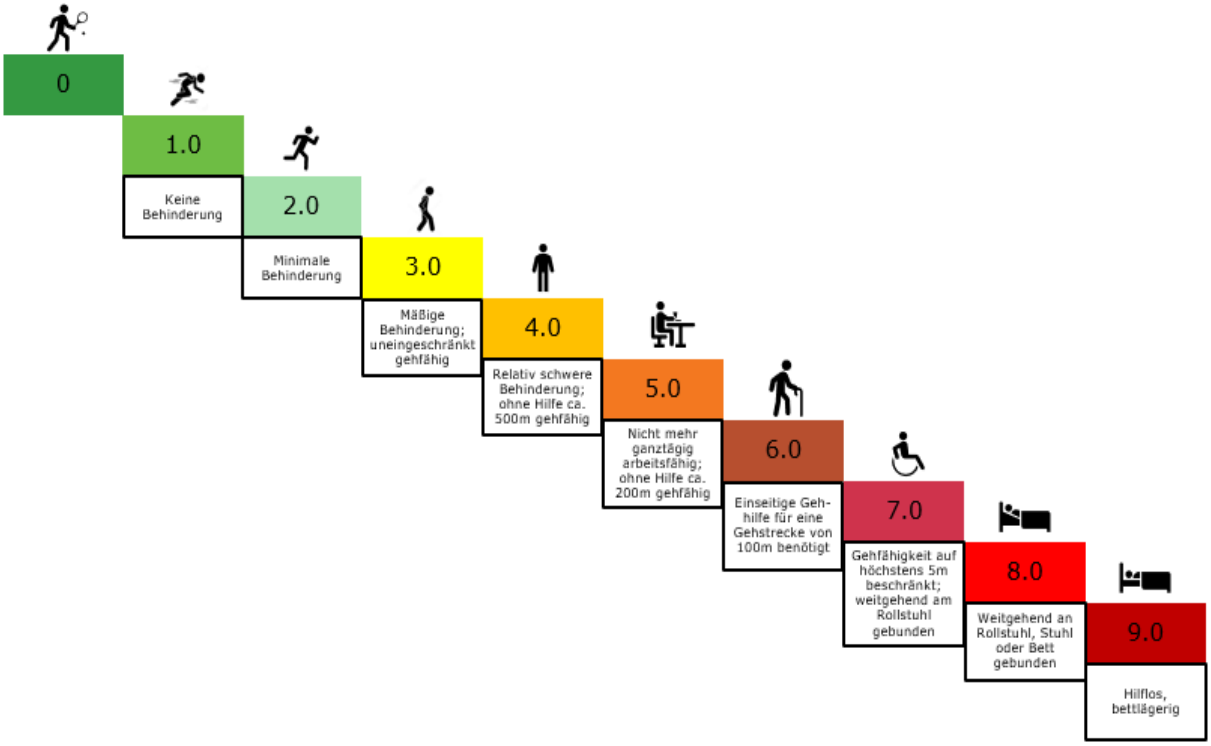


Abbildung 4-1: Expanded Disability Status Scale
Quelle: Eigene Abbildung in Anlehnung an (25)

Die EDSS ist eine nicht-lineare Skala. Werte von ≤ 3,5 beschreiben Patienten, bei denen keine maßgebliche Einschränkung der Mobilität vorliegt und bei denen Unterschiede im Gesamtscore vorwiegend durch die Summe kleiner Unterschiede in den funktionellen Systemen bedingt sind. Im Gegensatz dazu definiert sich der EDSS-Wert von Patienten > 3,5 maßgeblich über die Mobilität der Patienten bzw. über ihre Fähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuführen. Somit hat die Bewertung der einzelnen funktionellen Systeme in diesem Wertebereich des EDSS (> 3,5) eine zunehmend untergeordnete Rolle.

Eine Behinderungsprogression war definiert als

- ein Anstieg von mind. 1,5 Punkten auf der EDSS bei Patienten mit einem Baseline EDSS-Score von 0,0;
- ein Anstieg von mind. 1,0 Punkten auf der EDSS bei Patienten mit einem Baseline EDSS-Score von 1,0 bis 5,0 oder
- ein Anstieg von mind. 0,5 Punkten auf der EDSS bei Patienten mit einem Baseline EDSS-Score ≥ 5,5.

Eine anerkannte Operationalisierung des Endpunkts Behinderungsprogression stellt die Betrachtung der Zeit bis zur Behinderungsprogression dar. Die bestätige – d. h. anhaltende – Progression der Behinderung um mehr als 0,5 bzw. 1 Punkt(e) in der EDSS bedeutet für den Patienten eine Zunahme seiner MS-Symptomatik in einem Ausmaß, das mit einer deutlichen und vor allem dauerhaften Einschränkung seiner Funktionsfähigkeit verbunden ist. Dementsprechend ist die nach 12 bzw. 24 Wochen bestätigte andauernde

Behinderungsprogression mit einem Anstieg der EDSS als ein Symptom der MS-Erkrankung anzusehen.

Ein Fortschreiten der Behinderung ist definiert als die Zeit von Baseline bis zum Auftreten der ersten klinisch relevanten Behinderungsprogression, die nach mindestens 12 bzw. 24 Wochen bestätigt wird. Gemessen wir die Behinderungsprogression in der OPTIMUM-Studie mittels EDSS.

Zur Beurteilung der Behinderungsprogression gemessen mit der EDSS werden im vorliegenden Nutzendossier folgende Auswertungen dargestellt:

- *Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score zu Woche 108*
- *Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score über den gesamten Studienverlauf*
- *Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende*
- *Zeit bis zur 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende*

Validität

Die EDSS wurde bereits in den frühen 1980er Jahren eingeführt und ist heute das am häufigsten eingesetzte Instrument in klinischen Studien, um die MS-bedingte Behinderung zu messen (14). Auch die EMA empfiehlt den Einsatz der EDSS in klinischen MS-Studien. Da die EDSS allerdings eine begrenzte Inter- und Intra-Beobachter-Reliabilität aufweist, sollten laut EMA diverse Maßnahmen zur Erhöhung der Reliabilität der Skala ergriffen werden. Dazu zählen u.a.: Schulung der Beobachter, derselbe Arzt, der den Patienten während der gesamten Studie beurteilt, standardisierte Zeiten und Zeitpläne für die Beurteilungen sowie standardisierte Protokolle für die neurologische Untersuchung, gemessene Entfernungen für die Beurteilung der Mobilität und Definitionen aller verwendeter Begriffe (10).

Grundsätzlich stellt der EDSS ein etabliertes und akzeptiertes Instrument für die Beurteilung des Grades der Behinderung dar (26, 27).

Patientenrelevanz

Die im Krankheitsverlauf der MS fortschreitende Behinderung, die sich in körperlichen und / oder kognitiven Funktionseinschränkungen widerspiegeln kann, hat für Patienten mit RMS einen wesentlichen negativen Einfluss auf den langfristigen Gesundheitszustand und die Lebensqualität. Die bestätige – d. h. anhaltende – Progression der Behinderung um mehr als 1 Punkt in der EDSS spürt der Patient durch eine Zunahme seiner MS-Symptomatik in einem Ausmaß, das mit einer deutlichen und vor allem dauerhaften Einschränkung seiner Funktionsfähigkeit verbunden ist. Eines der Hauptziele der MS-Therapie ist daher die Verzögerung oder besser noch Vermeidung des Fortschreitens der Behinderung (14). Im Beratungsgespräch hat der G-BA bestätigt, dass die Behinderungsprogression gemessen mittels der EDSS als patientenrelevanter Endpunkt erachtet wird (2). Auch in vergangenen

Nutzenbewertungsverfahren wurde die EDSS regelhaft als geeignetes Instrument zur Bestimmung der Behinderungsprogression anerkannt (28, 29).

4.2.5.2.3.3.2 Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)

Operationalisierung

Bei der MSFC handelt es sich um eine multidimensionale Leistungsskala zur objektiven quantitativen Beurteilung des Schweregrades der Behinderungen bei Patienten mit MS.

Die MSFC besteht aus den nachfolgenden drei klinischen Untersuchungen, die die Funktionsfähigkeit unterschiedlicher Domänen testen:

- Prüfung der Funktion der unteren Extremitäten (Beinfunktion/Gehfähigkeit) durch Gehen einer kurzen Strecke mittels *Timed 25-Foot Walk* (T25FW) (7,62 Meter),
- Prüfung der Funktion der oberen Extremitäten (Arm/Hand) mittels Durchführung eines Streckbrett-Tests namens *9-Hole Peg Test* (9-HPT) und
- Prüfung der kognitiven Fähigkeiten mittels eines Aufmerksamkeits-/Konzentrationstests namens *Paced Serial Addition Test* (PASAT-3“ Version).

Die Ergebnisse der einzelnen Komponenten werden nach der Messung in einen Z-Score umgerechnet, d. h. standardisiert, und anschließend zu einem MSFC-Gesamt-Score zusammengefasst.

Zur Beurteilung der Behinderungsprogression gemessen mit der MSFC werden im vorliegenden Nutzendossier folgende Auswertungen dargestellt:

- *Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108*
- *Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf*
- *Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108*
- *Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf*
- *Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108*
- *Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf*
- *Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108*
- *Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf*

Validität

Die EMA empfiehlt den Einsatz weiterer, spezifischerer Instrumente zur Erhebung der Behinderung. In diesem Zusammenhang können zusätzliche neurologische Rating-Skalen bzw. quantitative neurologische Leistungstests - wie beispielsweise die MSFC - als sekundäre Messungen der Behinderung sinnvoll sein (10). Der MSFC enthält neben der Beinfunktion Informationen über weitere Komponenten der MS. Der MSFC wird der Symptomvielfalt gerecht und reagiert sensitiver auf Veränderungen, daher ist die Anwendung in Studien über kurze Zeit und in kleinen Kollektiven möglich. Anpassungsfähigkeit besteht durch den möglichen Austausch von Komponenten im Z-Score. (30)

Patientenrelevanz

Die im Krankheitsverlauf der MS fortschreitende Behinderung, die sich in körperlichen und / oder kognitiven Funktionseinschränkungen widerspiegeln kann, hat für Patienten mit RMS einen wesentlichen negativen Einfluss auf den langfristigen Gesundheitszustand und die Lebensqualität. Eines der Hauptziele der MS-Therapie ist daher die Verzögerung oder besser noch Vermeidung des Fortschreitens der Behinderung (14). Der MSFC (beziehungswiese die einzelnen Komponenten) erfasst typische Symptome der durch die MS-Erkrankung entstehenden Behinderung, nämlich motorische und kognitive Defizite. Im Beratungsgespräch hat der G-BA bestätigt, dass die Behinderungsprogression gemessen mit der MSFC als patientenrelevanter Endpunkt erachtet wird (2).

4.2.5.2.3.3.3 Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Operationalisierung

Bei dem SDMT handelt es sich um einen Test zur Messung der Aufmerksamkeit und kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, der eine immer häufiger eingesetzte Alternative zum oben genannten PASAT-3 des MSFC darstellt (31).

Der SDMT enthält einen Referenzschlüssel mit neun Symbolen, die jeweils mit einer einzelnen Ziffer gepaart sind. Unterhalb des Referenzschlüssels befinden sich Reihen mit zufällig angeordneten Symbolen. Die Testperson hat 90 Sekunden Zeit, um die Zahl zu sagen, die jedem Symbol entspricht. Der Testleiter zeichnet die Antworten auf und die Anzahl der richtigen Antworten wird als Punktzahl festgehalten.

Zur Beurteilung der Behinderungsprogression gemessen mit dem SDMT werden im vorliegenden Nutzendossier folgende Auswertungen dargestellt:

- *Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108*
- *Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf*

Validität

Bei dem SDMT handelt es sich um ein häufig alternativ zum PASAT-3 eingesetztes, valides und empfohlenes Instrument zur Erfassung des Schweregrads der kognitiven Einschränkung. Gemäß Drake et al. 2010 zeigt sich eine hohe Korrelation zwischen der Verwendung des MSFC-z-Scores mit SDMT und des MSFC-z-Scores mit PASAT-3 (32). Der SDMT wurde in der Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Ozanimod als validiertes Instrument zum Ersatz des PASAT-3 seitens IQWiG und G-BA anerkannt (5, 28). In den letzten Jahren hat sich der SDMT zum meist eingesetzten Test der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei MS-Patienten entwickelt (33).

Patientenrelevanz

Die im Krankheitsverlauf der MS fortschreitende Behinderung, die sich in körperlichen und / oder kognitiven Funktionseinschränkungen widerspiegeln kann, hat für Patienten mit RMS einen wesentlichen negativen Einfluss auf den langfristigen Gesundheitszustand und die Lebensqualität. Eines der Hauptziele der MS-Therapie ist daher die Verzögerung oder besser noch Vermeidung des Fortschreitens der Behinderung (14). Die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit ist eine der bei MS-Patienten am häufigsten eingeschränkte kognitive Funktion (34). Im Beratungsgespräch hat der G-BA bestätigt, dass die Behinderungsprogression als patientenrelevanter Endpunkt erachtet wird (2).

4.2.5.2.3.4 Morbidität – Fatigue

4.2.5.2.3.4.1 Fatigue Symptom and Impact Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis (FSIQ-RMS)

Operationalisierung

In der OPTIMUM-Studie wurde Fatigue mit dem *Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis* (*FSIQ-RMS*)-Fragebogen erhoben. Bei dem *FSIQ-RMS* handelt es sich um ein 20 Items umfassendes *Patient Reported Outcomes* (PRO)-Instrument zur Bewertung Fatigue-bezogener Symptome und deren Auswirkungen auf das Leben von Patienten mit RMS.

Der *FSIQ-RMS* setzt sich aus zwei Domänen zusammen:

- Die *FSIQ-RMS Symptom-Domäne* (*FSIQ-RMS symptom domain*, FSIQ-RMS-S) besteht aus sieben Items, welche die Fatigue-bezogenen Symptome während der letzten 24 Stunden auf einer 11 Punkte umfassenden, numerischen Rating-Skala (0 – 10) erfasst. Es wurden Scoring-Algorithmen entwickelt, um den Score der *FSIQ-RMS-S* auf einen Wert zwischen 0 und 100 zu standardisieren, wobei ein höherer Score eine stärker ausgeprägte Fatigue bedeutet. Die Symptom-Domäne (d. h. Abschnitt 1 des Fragebogens) wird an sieben aufeinander folgenden Tagen ausgefüllt. Der *FSIQ-RMS-S* kann als täglicher oder wöchentlicher Score von 0 bis 100 berechnet werden (ein höherer Score bedeutet eine stärker ausgeprägte Fatigue). Um einen täglichen

Symptoms-Score berechnen zu können, müssen mindestens vier Items des Symptomtagebuchs ausgefüllt sein, andernfalls wird der Score als "fehlend" betrachtet. Für jeden 7-Tage-Wochen-Score werden mindestens vier Fragebögen zu den vorausgegangenen 24 Stunden mit mindestens vier ausgefüllten Items je Fragebogen benötigt, um den *FSIQ-RMS-S* Wochen-Score zu berechnen. Wenn weniger als vier Fragebögen mit Daten zu mindestens vier Items innerhalb des 7-Tage-Zeitraums vorliegen, wird der Wochen-Score als "fehlend" betrachtet (35).

- Die *FSIQ-RMS Impact-Domäne* (*FSIQ-RMS impact domain, FSIQ-RMS-I*) besteht aus 13 unterschiedlichen Items, welche die Auswirkungen von Fatigue-bezogenen Symptomen über den Zeitraum der zurückliegenden sieben Tage auf einer 5-Punkte-Likert Skala erfassen, welche von „keine Auswirkung“ bis „extreme Auswirkung“ reicht. Da der *FSIQ-RMS-I* (d. h. Abschnitt 2 des Fragebogens) rückblickend einen Zeitraum von sieben Tagen abfragt, wird er ausschließlich am letzten Tag des Ausfüllens von Abschnitt 1 beantwortet (d. h. am siebten Tag). Der *FSIQ-RMS-I* unterteilt sich in drei Subdomänen (*kognitiver/emotionaler Effekt, Bewältigungseffekte, physischer Effekt*) mit je fünf Items, wobei zwei der insgesamt 13 Items jeweils sowohl in der Subdomäne Physische Beeinträchtigung als auch in die Subdomäne Bewältigungseffekte eingehen (35). Jede Subdomäne wird über einen Scoring Algorithmus auf 0-100 normiert, wobei ein höherer Score für eine größere Auswirkung der Fatigue-bezogenen Symptome steht.

  Ein Gesamtscore wird für des *FSIQ-RMS-I* nicht berechnet, da das Forschungsinteresse derzeit auf den einzelnen Konstrukten liegt.

Im vorliegenden Nutzendossier werden folgende Auswertungen für den *FSIQ-RMS* dargestellt:

- Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS *Symptoms Score* um 15 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS *Symptoms Score* um 15 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS *Symptoms Score* um 6,3 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS *Symptoms Score* um 6,3 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS *Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt* um 15 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS *Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt* um 15 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS *Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt* um 15 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS *Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt* um 15 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS *Impact- Subdomäne physischer Effekt* um 15 Punkte bis Woche 108

- Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS *Impact - Subdomäne physischer Effekt* um 15 Punkte bis Woche 108

Validität

Die Validierung des *FSIQ-RMS* wurde gemäß der Food and Drug Administration (FDA)-Guideline durchgeführt (36). Die Validierungsstudie beschreibt ausführlich die Fragebogenentwicklung sowie erste Ergebnisse einer Validierungsstudie (37).

Psychometrische Validierung

Die Validierung wurde im Rahmen einer zusätzlich aufgesetzten Beobachtungsstudie, welche sowohl RMS-Patienten (n = 164) als auch eine Kontrollgruppe mit nicht-MS Patienten (n = 74) enthielt, durchgeführt. Während einer 12-wöchigen Studienperiode wurden die Studienteilnehmer gebeten, den Fragebogen in zwei verschiedenen Intervallen auszufüllen: Intervall 1, von Tag 1 bis 8, wobei Tag 1 zur Erhebung von Baseline-Daten zu den Symptom- (FSRQ-RMS Symptom) und Auswirkungsitems (FSRQ-RMS Impact) genutzt wurde, während die Tage 2 bis 8 die erste volle Woche der Beendigung des Instruments darstellten. Die Erhebung in Intervall zwei erfolgte von Tag 80 bis 86. Die Teilnehmer wurden angewiesen, den Symptombereich täglich und den Auswirkungsbereich an den Tagen 1, 8 und 86 auszufüllen. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe füllten eine adaptierte Version des FSIQ-RMS aus, welcher keinen Bezug zur RMS aufwies. Die Kontrollpopulation wurde anhand des Alters, Geschlechts, der Herkunft und Ethnie an die RMS-Population gematcht.

Das in der Beobachtungsstudie eingesetzte Instrument wurde aufgrund von einigen wenigen hohen Inter-Item Korrelationen und sogenannten Deckeneffekten (ein Schwellenwert von max. 9% der Befragten in der höchsten oder niedrigsten Antwortoption wurde angewendet) um drei Items gekürzt und setzt sich final aus insgesamt 20 Items zusammen (7 Symptom-Items, 13 Auswirkungs-Items).

In konfirmatorischen Faktoren- und Rasch-Analysen zeigte die endgültige FSIQ-RMS-Symptom Domäne Eindimensionalität, wobei das Modell 75,0% der Varianz an Tag 1 und 83,2% an Tag 8 erklärte. Es zeigte sich, dass der FSIQ-RMS-S unabhängige, zuverlässige Items enthält, mit einer Item-Reliabilität zwischen 0,92 und 0,95 über alle Items hinweg und übertraf damit den Schwellenwert für den Nachweis der Retest-Reliabilität. Durch die jeweiligen Item-Scores konnten Patienten entlang des Schweregradkontinuums der MS unterschieden werden, mit Werten zwischen 3,49 und 4,35 und übertrafen damit den Schwellenwert für die Sensitivität des Instruments.

In Analysen zur Kriteriumsvalidität war ein höherer FSIQ-RMS-Symptomwert erwartungsgemäß mit einem niedrigeren Gesundheitsempfinden verbunden, gemessen mit der RAND-36 Energie-/Müdigkeitsskala am Tag 1, und höheren Ermüdungssymptomen, gemessen mit der Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) Physical Subskala an den Tagen 1 und 2 bis 8. Ebenfalls waren alle drei Subdomänen signifikant korreliert mit der RAND-36 Skala Rollenfunktion/ körperlichen Skala an Tag 1 und den MFIS-Subskalen Körperlich und Psychosozial Subskalen an Tag 1 und 8.

Die diskriminante Validität wurde durch signifikante Unterschiede in den Domänen-Scores zwischen RMS-Patienten und Kontrollen nachgewiesen.

Alle Domänen des FSIQ-RMS (FSIQ-RMS-S und FSIQ-RMS-I mit den drei Subdomänen (*kognitiver/emotionaler Effekt, Bewältigungseffekte, physischer Effekt)* übertrafen den festgelegten Schwellenwert für die interne Konsistenz, wobei Cronbachs Alpha am Tag 1 zwischen 0,869 und 0,949 lag. Alle Domänen des FSIQ-RMS übertrafen auch den festgelegten Schwellenwert für Retest-Reliabilität, mit Interkorrelations-Koeffizienten (ICCs) im Bereich von 0,917 bis 0,946.

Die interne Konsistenz und Reliabilität der Testergebnisse wurden somit nachgewiesen. Die einzelnen Domänen des FSIQ-RMS waren in der Lage, entlang der Schwere der RMS-Symptome als auch zwischen Patienten und Kontrollen zu unterscheiden. Des Weiteren waren die Patienten in der Lage, ermüdungsbedingte Symptome auf die RMS zurückzuführen. (37, 38)

Minimal Important Difference (MID)

Die minimale relevante Differenz (*Minimal Important Difference*, MID für den FSIQ-RMS-S wurde auf Basis einer ankerbasierten Methode mit verblindeten Daten der OPTIMUM-Studie zu Woche 108 abgeleitet, wobei die PGI-S of Fatigue (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.4.2) als Anker herangezogen wurde. Es wurde eine MID von -6,3 Punkten ermittelt. (39)

Der Schwellenwert für eine bedeutsame Veränderung wird anhand der Gesamtheit der Evidenz aus den verschiedenen psychometrischen Parametern bestimmt, die die ankerbasierten Analysen unterstützen. Zur Bestimmung der ankerbasierten bedeutsamen Veränderung wurden die Patienten nach der Veränderung der Müdigkeit und dem Schweregrad der Erkrankung im PGI-S gruppiert. Die PGI-S-Stratifizierung für die FSIQ-RMS-Domänen basierte sowohl auf der nicht kollabierten als auch auf der kollabierten Veränderung. Die Patienten wurden in Antwortgruppen eingeteilt, je nach Grad der Veränderung in Woche 108 (Verbesserung, keine Veränderung, Verschlechterung), wobei ein negativer Veränderungswert mit einer Verbesserung und ein positiver Veränderungswert mit einer Verschlechterung einhergeht. Dies wurde als kollabierte Veränderung bezeichnet. Die nicht kollabierte Veränderung bezieht sich auf die absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und bezieht sich auf das rohe Niveau (d. h. Veränderungen von -1,-2,-3,-4, usw., die auf dem PGI-S definiert sind) der Veränderung auf dem PGI-S. (39)

Sowohl die nicht kollabierte als auch die kollabierte Veränderung auf der PGI-S wurde verwendet, um eine Verbesserung auf der FSIQ-RMS Symptom-Skala zu erkennen. Eine Verbesserung um zwei Kategorien (-2) ergab eine mediane Verbesserung von -4,0 Punkten (Mittelwert= -3,4; Konfidenzintervall -7,00, 0,10) im FSIQ-RMS Symptom nach 108 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert; dies war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,0564) und die Größe der Veränderung war gering (Standardisierte Effekt Größe (SES)=- 0,24). Außerdem überschnitt sich die obere Grenze des Konfidenzintervalls für diese Gruppe (0,10) mit der Kategorie keine Veränderung (Median= 0; Mittelwert = 1,0; Konfidenzintervall -1,40, 3,48). Bei den Patienten, die eine Verbesserung in drei Kategorien berichteten, war die Veränderung

im Median -7,1 (Mittelwert = -6,3; Konfidenzintervall -9,97, -2,57) statistisch signifikant (p = 0,0014), hatte einen moderaten Effekt (SES = -0,52) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls lag bei -2,57 und zeigte eine Trennung von der Kategorie ohne Veränderung (-1,40). Wenn der PGI-S als minimale Verbesserung (2-Kategorien-Verbesserung oder besser) definiert wird, liegt der Median der Verbesserung bei -7,2 (Mittelwert = 7,8). Zusammengenommen deuten diese Daten darauf hin, dass eine aussagekräftige Veränderungsschwelle von -6,3 (basierend auf dem Mittelwert der 3-Kategorie-Verbesserung bei den nicht kollabierten Daten) Punkten in dieser Population angemessen ist. (39)

Der Schwellenwert von 15 Punkten wurde entsprechend der vom IQWiG neu festgelegte 15-Prozent-Schwelle für die Anerkennung von Responderanalysen in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln gewählt (7).

Patientenrelevanz

Die Fatigue ist gekennzeichnet durch Schwäche, Mattigkeit, Antriebs- und Energiemangel sowie ein dauerhaft vorhandenes Müdigkeitsgefühl. Es handelt sich um eines der am häufigsten berichteten Symptome von Patienten mit MS, welches zu erheblichen Beeinträchtigungen der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit im Alltag und Beruf führt (40). Sie gilt als eine der Hauptursachen für eine vorzeitige Erwerbsunfähigkeit (13). Ziel der Behandlung kann sowohl eine Verbesserung der Fatigue als auch eine fehlende Verschlechterung der Fatigue bei einem gleichzeitig fortschreitenden Verlauf der MS sein.

Im Beratungsgespräch hat der G-BA bestätigt, dass es sich bei Fatigue um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt (2).

4.2.5.2.3.4.2 Patient Global Impression of Severity (PGI-S) of Fatigue

Operationalisierung

Die PGI-S of Fatigue ist ein patientenberichtetes Instrument, welches auf einer 11 Punkte umfassenden, numerischen Rating-Skala (0 = überhaupt nicht schwerwiegend bis 10 = sehr schwerwiegend) die subjektive Wahrnehmung eines Patienten bezüglich des Schweregrad der Fatigue erfasst.

Zur Beurteilung der Fatigue gemessen mit dem PGI-S of Fatigue werden im vorliegenden Nutzendossier folgende Auswertungen dargestellt:

- *Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108*
- *Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf*

Validität

Die Validität des PGI-S of Fatigue sowie der Zusammenhang zwischen Ergebnissen des PGI-S of Fatigue mit Quality of Life-Fragebögen wurde von Yalcin et. al. 2002 nachgewiesen (41).

Patientenrelevanz

Die Fatigue ist gekennzeichnet durch Schwäche, Mattigkeit, Antriebs- und Energiemangel sowie ein dauerhaft vorhandenes Müdigkeitsgefühl. Es handelt sich um eines der am häufigsten berichteten Symptome von Patienten mit MS, welches zu erheblichen Beeinträchtigungen der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit im Alltag und Beruf führt (40).

Im Beratungsgespräch hat der G-BA bestätigt, dass es sich bei Fatigue um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt (2).

4.2.5.2.3.5 Morbidität - Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)

Operationalisierung

Bei dem WPAI handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung primär gesundheitsökonomischer Aspekte in Bezug auf die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten innerhalb der letzten 7 Tage. Der Fragebogen umfasst sechs Fragen, die die Arbeitsproduktivität insgesamt und die Einschränkung täglicher Aktivitäten abdecken, und kann an eine spezifische Erkrankung angepasst werden.

Der WPAI:MS besteht aus vier Subskalen, die als Prozentsatz der Beeinträchtigung ausgedrückt werden, wobei höhere Zahlen eine größere Beeinträchtigung und geringere Produktivität anzeigen:

- Prozentualer Anteil der aufgrund von MS versäumten Arbeitszeit (Absentismus),
- Prozentualer Anteil der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von MS (Präsentismus),
- Prozentsatz der Gesamtbeeinträchtigung der Arbeit aufgrund von MS,
- Prozentualer Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS.

Die ersten drei Skalen richten sich an Probanden, die in einem Arbeitsverhältnis stehen. Die vierte Skala umfasst eine Frage zur Einschränkung der täglichen Aktivitäten und ist für alle Probanden beantwortbar, da hier die generelle Beeinträchtigung der Aktivität (Wie sehr wirkte sich Ihre multiple Sklerose in den vergangenen sieben Tagen auf Ihre normalen täglichen Aktivitäten aus (Berufstätigkeit ausgenommen)?) auf einer Skala von 0 (Meine multiple Sklerose hatte keinen Einfluss auf meine täglichen Aktivitäten) bis 10 (Meine multiple Sklerose hatte keinen Einfluss auf meine täglichen Aktivitäten) abgefragt wird. Ein niedrigerer Wert stellt eine geringere Einschränkung dar.

Zur Beurteilung der Produktivität und Beeinträchtigung gemessen mit dem WPAI:MS werden im vorliegenden Nutzendossier folgende Auswertungen dargestellt:

- *Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf*
- *Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108*

Alle Skalen, welche die Beeinträchtigung auf die Arbeitsproduktivität messen, werden im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt.

Validität

Der WPAI Fragebogen ist ein validiertes Instrument zur Messung der Arbeitsproduktivität und Aktivität von Patienten (42).

Patientenrelevanz

In der Nutzenbewertung zu Fremanzumab werden die Auswertungen für den Absentismus und Präsentismus des WPAI von IQWIG und G-BA nicht berücksichtigt. Die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten aufgrund von MS adressiert aber einen patientenrelevanten Aspekt (43).

4.2.5.2.3.6 Morbidität – Läsionslast im MRT

Operationalisierung

Zur Untersuchung der Krankheitsaktivität und zur Detektion einer subklinischen Verschlechterung der Erkrankung wurden MRT-Parameter erhoben.

Zu den mittels MRT erhobenen Variablen gehörten:

- Anzahl und Volumen neuer und gesamter Gd+-Läsionen auf T1 gewichteten MRT-Scans (Gd+ T1-Läsionen),
- Anzahl neuer und sich vergrößernder Läsionen sowie das Läsionsvolumen auf T2-gewichteten MRT-Scans und
- globale Maße für den Verlust von Hirngewebe.

Es wurde eine T1-gewichtete Bildgebung vor und nach intravenöser (i.v.) Verabreichung von 0,1 mmol/kg Körpergewicht (= 0,2 ml/kg) Gadolinium sowie eine T2-Protonen-gewichtete Bildgebung durchgeführt.

Zufällige, nicht MS-bedingte Befunde, die durch die zentrale Auswertung identifiziert wurden, wurden dem Prüfarzt / behandelnden Neurologen mitgeteilt. Darüber hinaus mussten alle für die Studie durchgeführten MRT-Scans vom lokalen Neuroradiologen auf Sicherheit überprüft und dokumentiert werden. Der leitende Prüfarzt / behandelnde Neurologe musste über alle Befunde informiert werden, die für die Sicherheit des Patienten von Belang waren, einschließlich nicht-MS-bezogener Befunde, die auf dem MRT-Scan entdeckt wurden. Wirkungsbezogene MRT-Ergebnisse (z. B. Anzahl der Läsionen) wurden weder dem Studienpersonal noch dem Patienten mitgeteilt, es sei denn, dies wurde für die Aufrechterhaltung der Sicherheit des Patienten als notwendig erachtet. Studienteilnehmer mit klinisch relevanten MRT-Befunden wurden bis zur endgültigen Diagnosestellung weiterverfolgt und entsprechend des lokalen medizinischen Standards behandelt. Weitere diagnostische Verfahren konnten als Folgeuntersuchungen gemäß dem lokalen Standard durchgeführt werden, wenn der Prüfarzt dies für notwendig hielt. Klinisch relevante

Zufallsbefunde im MRT wurden je nach Eignung in der Anamnese oder als Unerwünschtes Ereignis (UE) berichtet.

Zur Beurteilung der Läsionslast im MRT werden im vorliegenden Nutzendossier folgende Auswertungen dargestellt:

- *Anteil der Patienten mit Gd+ T1 Läsionen bis Studienende*
- *Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende*
- *Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1 und T2-Läsionen bis Studienende*

Validität

Aufgrund der in der Natur der MS-Erkrankung liegenden auftretenden Störung der Blut-Hirn-Schranke sind akute entzündliche Aktivitäten im Gehirn in der MRT-Bildgebung als Gadolinium-Anreicherung darstellbar. Die typische MS-Läsion ist durch eine hohe Signalintensität in der T2-gewichteten MRT-Aufnahme gekennzeichnet. Dies gilt sowohl für akute Läsionen als auch für chronische Läsionen. Praktisch alle T2-Läsionen treten zusammen mit Gd+ T1-Läsionen auf oder entwickeln sich aus diesen. Beide Läsionstypen haben eine hohe Relevanz für die Bewertung der Krankheitsaktivität sowie für das Monitoring der (sub-) klinischen Verschlechterung des Krankheitsverlaufes (44, 45).

In der OPTIMUM-Studie wurden alle MRT-Daten zentral durch ein Zentrum für medizinische Bildanalyse (*Medical Image Analysis Center*, MIAC) ausgewertet. MRT-Scans, die von inakzeptabler Qualität für die zentrale Auswertung waren, wurden wiederholt. Vor Studienbeginn musste jedes MRT-Zentrum durch das MIAC zertifiziert werden. Darüber hinaus wurden detaillierte Vorgaben zu den Abläufen, der Standardisierung, Qualifizierung, Aufnahme und Weiterleitung der Daten etc. in dem MRT-Handbuch der Studie zur Verfügung gestellt.

Patientenrelevanz

Die mittels MRT ermittelte Anzahl der Gd+ T1-Läsionen sowie neuer bzw. sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn wird im vorliegenden Nutzendossier ergänzend dargestellt, da beide Parameter eine hohe klinische Relevanz für die Bewertung der Krankheitsaktivität sowie für das Monitoring der subklinischen Verschlechterung des Krankheitsverlaufes haben. Während Schübe ein sichtbares klinisches Bild der Krankheitsverschlechterung darstellen, äußern sich Läsionen abhängig von ihrer Lokalisation nicht zwangsläufig direkt im klinischen Erscheinungsbild der Erkrankung. Subklinische, in der MRT erkennbare Läsionen, wie z. B. die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen oder die Anzahl neuer Gd+ T1-Läsionen, sind Abbild von Entzündungsprozessen und Zeichen einer interventionsbedürftigen Krankheitsaktivität. Aus den Ergebnissen erfolgt keine Ableitung des Zusatznutzens über die Läsionslast im MRT. Die Ergebnisse zu der Läsionslast der OPTIMUM-Studien werden jedoch unterstützend für die Aussage der Krankheitsaktivität mit herangezogen.

4.2.5.2.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – 36 Item Short Form Survey Instrument (SF-36)

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Short Form Health 36 Version 2 (SF-36v2) Fragebogen ermittelt. Bei diesem handelt es sich um einen vielfach genutzten, validierten Fragebogen zur Beurteilung der krankheitsübergreifenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Patienten.

Der SF-36v2 umfasst 36 Einzelfragen und lässt sich in acht Dimensionen aufteilen, dabei werden diese acht Dimensionen in unterschiedlicher Gewichtung in zwei übergeordneten Bereichen zusammengefasst. Bei den übergeordneten Bereichen handelt es sich zum einen um die körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperliche Summenskala, Physical Component Summary, PCS) und zum anderen um die mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität (mentale Summenskala, *Mental Component Summary*, MCS).

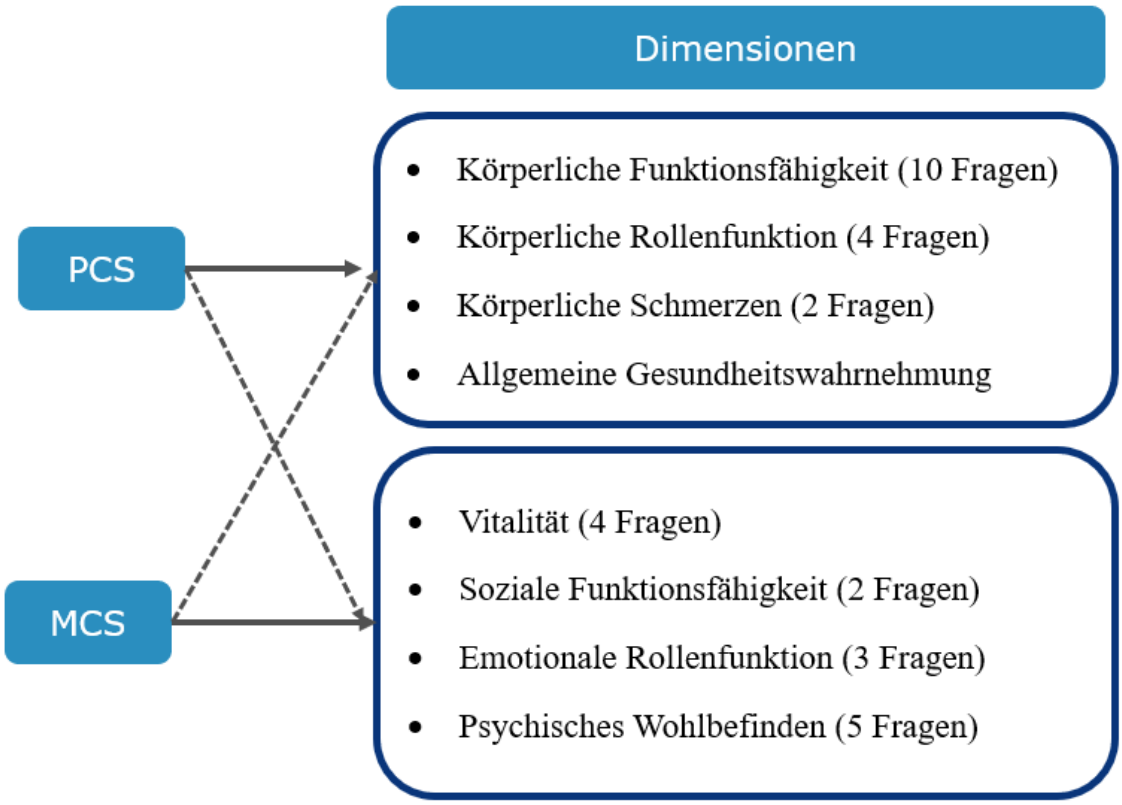


Abbildung 4-2: Übersicht Dimension des SF-36 und Berücksichtigung im MCS und PCS; eigene Darstellung

Abkürzung: MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary

Die Analyse des SF-36v2 erfolgte auf Basis der Normstichprobe für die US Population aus dem Jahr 1998. Entsprechend der vom IQWiG neu festgelegte 15-Prozent-Schwelle für die

Anerkennung von Responderanalysen in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln erfolgt die Herleitung der 15% Schwellenwerte als Responsekriterium auf Basis der Minima und Maxima aus der entsprechenden Normstichprobe für die Standardform Befragung mit Rückblick auf die vergangenen 4 Wochen.

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem SF-36v2 werden im vorliegenden Nutzendossier folgende Auswertungen dargestellt:

- *Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108*
- *Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108*
- *Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108*
- *Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108*

Validität

Der SF-36v2 ist ein standardisierter Fragebogen, welcher eine hohe interne und externe Validität aufweist. Der SF-36v2 gehört zu den am weitesten verbreiteten Instrumenten zur Messung der generellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien, und gilt als etabliertes und validiertes Instrument zur Erhebung der generischen Lebensqualität, das für den Einsatz in zahlreichen Ländern und Indikationen validiert wurde und in insgesamt 160 Sprachen verfügbar ist (46-48).

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wird anhand des SF-36v2 adäquat operationalisiert und ist entsprechend §2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten. In der Vergangenheit wurde der SF-36 vom G-BA in vielen Verfahren bereits als patientenrelevant anerkannt und zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen (49, 50).

4.2.5.2.3.8 Sicherheit und Verträglichkeit

Alle Arzneimittel haben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit, sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung.

Operationalisierung

UE wurden im Protokoll folgendermaßen definiert: Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als ein unbeabsichtigtes Anzeichen (inkl. anomaler Laborbefund), Symptom oder unbeabsichtigte

Erkrankung (neu auftretend oder Exazerbation), welches bzw. welche zeitlich mit der Einnahme eines Arzneimittels assoziiert ist (12).

Tabelle 4-4: Endpunkte der Nutzendimension *Sicherheit und Verträglichkeit*

Endpunkte	**OPTIMUM**
Übersicht über UE	• Jegliche UE • Schweres UE • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führen • UE, die zum Tod führen
Detaildarstellung UE nach SOC und PT	• *Jegliche UE*, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • *Schwere UE* nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • *SUE*, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder Tod führen nach SOC und PT ohne Schwellenwerte
UE von besonderem Interesse	• Leber- und Gallenerkrankung • Hypertonie • Lungenerkrankung • Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) • Herpes-Infektionen • schwere oder schwerwiegende Infektionen • Krampfanfälle • Makulaödem • Malignitäten der Haut • Malignitäten außer Malignitäten der Haut
Analysen zu spezifischen UE:	• wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) • Suizidgedanken und suizidales Verhalten (eC-SSRS) o Selbstmordgedanken o Suizidales Verhalten o Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen o Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht o Schwerwiegende Suizidgedanken oder suizidales Verhalten

Abkürzungen: MACE: Major adverse cardiovascular events; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; eC-SSRS: Suicide Severity Rating Scale; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (*Treatment-Emergent Adverse Events*, TEAEs) waren definiert als jegliche unerwünschten Ereignisse, die nach der Einnahme der ersten Dosis und bis zu 15 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten und somit in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation standen, unabhängig davon, ob der Prüfarzt einen Zusammenhang mit der Studienmedikation sah oder nicht.

Alle unerwünschten Ereignisse, die nach Studienbeginn (d. h. nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung) und bis zu 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation oder bis zum Beginn der Behandlung in der *open-label* OPTIMUM - Extensionsstudie oder bis zum letzten Besuch der Nachbeobachtungsphase (d. h. Besuch in Woche 108 der Nachbeobachtungsphase) auftraten (je nachdem, was später eintrat; die Extensionsstudie wird unter einem separaten Protokoll durchgeführt), mussten auf eigens für die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen vorgesehenen Seiten im *Electronic Case Report Form* (eCRF) festgehalten werden.

Im Weiteren wird die Bezeichnung unerwünschte Ereignisse im Sinne dieser Definition von TEAE verwendet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) (Version 21.0) kodiert.

Die Intensität der klinischen unerwünschten Ereignisse wurde auf einer dreistufigen Skala - mild, moderat, schwer – eingestuft und auf speziell dafür vorgesehenen Seiten des eCRF berichtet. Die drei Kategorien der Intensität sind wie folgt definiert:

- **Mild:** Das Ereignis kann für den betroffenen Patienten spürbar sein. Es beeinflusst die täglichen Aktivitäten nicht und erfordert in der Regel keine Intervention.
- **Moderat:** Das Ereignis kann dem betroffenen Patienten Unbehagen bereiten. Die Ausführung der täglichen Aktivitäten kann beeinflusst und eine Intervention kann erforderlich sein.
- **Schwer:** Das Ereignis kann spürbare Beschwerden verursachen und beeinträchtigt in der Regel die täglichen Aktivitäten. Der Patient ist möglicherweise nicht in der Lage, die Studie fortzusetzen, und eine Behandlung oder Intervention ist normalerweise erforderlich.

Diese Begriffe wurden ausschließlich verwendet, um die Intensität eines bestimmten unerwünschte Ereignisses zu beschreiben und sagen nichts darüber aus, ob das unerwünschte Ereignis schwerwiegend ist oder nicht. So konnte ein mildes, moderates oder schweres unerwünschtes Ereignis schwerwiegend sein oder nicht. Die medizinische Beurteilung der Intensität durch den Prüfarzt sollte von Fall-zu-Fall stattfinden.

Wenn sich die Intensität eines unerwünschten Ereignisses während der Einnahme der Studienmedikation verschlechterte, sollte nur die stärkste Intensität auf der entsprechenden Seite im eCRF angegeben werden. Sofern die Intensität des unerwünschten Ereignisses abnahm, war keine Änderung in der Dokumentation erforderlich. Wenn sich die Intensität eines unerwünschten Ereignisses, dessen Auftreten zwischen der Unterzeichnung der

Einverständniserklärung und der Einnahme der ersten Studienmedikation lag und das zu Behandlungsbeginn andauerte, nach dem Behandlungsbeginn verschlechterte, musste eine neue Seite im eCRF ausgefüllt werden. Das Datum des Auftretens dieses neuen unerwünschten Ereignisses entsprach dann dem Datum der Verschlimmerung der Intensität.

SUE waren gemäß der ICH-Leitlinie definiert und mussten sowohl auf einem SUE-Formblatt als auch im eCRF dokumentiert werden. Zudem mussten sie binnen 24 Stunden nach Bekanntwerden seitens des Prüfarztes an die Abteilung für Arzneimittelsicherheit des Sponsors berichtet werden.

Im statistischen Analyseplan (SAP) wurden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse präspezifiziert (siehe Tabelle 4-4). Diese umfassen potenzielle Risiken, die bei der Behandlung mit Ponesimod antizipiert wurden, sowie Ereignisse, die im Zusammenhang mit MS-Komorbiditäten stehen könnten.

Darüber hinaus werden im Studienprotokoll *MACE* und *eC-SSRS* als weitere spezifische unerwünschte Ereignisse definiert.

MACE

Basierend auf einer im Studienprotokoll präspezifizierten Liste von Preferred Terms (PT), die zu relevanten standardisierten MedDRA-Abfragen (*Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities Queries,* SMQs) gehörten, wurden bestimmte unerwünschte Ereignisse als wichtige MACE ausgewählt, welche einem MACE-Prüfgremium (*Adjudication Board*) zur Bewertung vorgelegt wurden. Bei jedem unerwünschten Ereignis, das zur MACE-Bewertung geschickt wurde, beurteilten die Mitglieder des Gremiums individuell, ob es sich um einen Myokardinfarkt, einen Schlaganfall oder ein anderes unerwünschtes Ereignis handelte. Bei tödlichen Fällen bestimmte jedes Mitglied, ob der Tod auf eine kardiovaskuläre, nicht-kardiovaskuläre oder unbestimmte Ursache zurückzuführen war. Wenn die individuellen Einschätzungen nicht übereinstimmten, wurde der Fall in einer Konsenssitzung diskutiert und in eine der oben aufgeführten Kategorien eingeordnet. Für die Datenanalyse wurde jeder Fall einer der folgenden Kategorien zugewiesen:

- kardiovaskulärer Tod (wenn ein Todesfall als kardiovaskulär bedingt eingestuft wurde)
- nicht-tödlicher Myokardinfarkt (wenn der Fall als Myokardinfarkt, aber nicht als kardiovaskulärer Tod eingestuft wurde)
- nicht-tödlicher Schlaganfall (wenn der Fall als Schlaganfall, aber nicht als kardiovaskulärer Tod eingestuft wurde)
- kein MACE (wenn der Fall als sonstiges unerwünschtes Ereignis, aber nicht als kardiovaskulärer Tod eingestuft wurde)

C-SSRS

MS-Patienten leiden im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger an psychischen Erkrankungen. Insbesondere Depressionen und suizidale Neigungen stellen eine bedeutende Komorbidität dar (51, 52). Aus diesem Grund wird mit Hilfe der webbasierten Version der Columbia Suicide Severity Rating Scale (eC-SSRS) erfasst, ob Patienten Suizidgedanken oder

suizidales Verhalten zeigen. Bei der C-SSRS handelt es sich um standardisiertes semi-strukturiertes Interview zur systematischen Erfassung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten, in dem das Suizidrisiko des Patienten anhand einer Reihe zielgerichteter Fragen eingeschätzt werden soll. Entsprechend dieser Fragen ist die C-SSRS in die beiden Teilbereiche Suizidgedanken (von 1 „Wunsch tot zu sein“ bis 5 „aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz“) und suizidales Verhalten (von 6 „vorbereitende Schritte oder vorbereitendes Verhalten“ bis 9 „nicht tödlicher Suizidversuch“) aufgeteilt (53). Das Instrument existiert in verschiedenen Versionen (je nach Kontext und Population) und umfasst je nach Version unterschiedlich viele Items. Neben der interviewbasierten Anwendung kann das Instrument als elektronische Version (eC-SSRS) eingesetzt werden wie in der OPTIMUM Studie geschehen. Die eC-SSRS erfasst selbstberichtete C-SSRS-Daten anhand eines web-basierten Systems. Die eC-SSRS umfasst standardisierte Fragen und verwendet für die Befragung einen verzweigten logischen Algorithmus, der die vorhergehenden Antworten der Patientin bzw. des Patienten berücksichtigt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass bei allen Patientinnen und Patienten eine konsistente Durchführung der Beurteilung erfolgt und die Befragten jeweils richtige Folgefragen erhalten.

Jeder Proband, der einen eC-SSRS-Score für Suizidgedanken von 4 oder höher erreicht oder der auf das eC-SSRS-Item für suizidales Verhalten mit "ja" antwortet, muss an eine geeignete medizinische Fachkraft verwiesen werden, die eine Entscheidung über die Behandlung der suizidalen Symptome treffen und empfehlen sollte, ob der Proband die Behandlung mit dem Studienmedikament fortsetzen sollte oder nicht.

Die Auswertung des C-SRSS erfolgte für die Items:

- *Selbstmordgedanken*
- *Suizidales Verhalten*
- *Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen*
- *Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht*
- *Schwerwiegende Suizidgedanken oder suizidales Verhalten*

Die Validität sowie die psychometrischen Eigenschaften des Instruments werden in den verfügbaren Quellen als adäquat beschrieben (53-57).

Erfassung von Schüben als unerwünschtes Ereignis:

Grundsätzlich wurden alle Schübe in einem extra dafür vorgesehen Abschnitt des eCRF dokumentiert (siehe oben). Schübe und die damit in Zusammenhang stehenden Symptome wurden nicht als unerwünschtes Ereignis klassifiziert mit folgenden Ausnahmen:

- Die Schübe hatten einen tödlichen Ausgang (dies musste immer als UE im eCRF erfasst werden und zudem als SUE berichtet werden).

- Die Schübe wiesen nach Ansicht des Prüfarztes eine ungewöhnliche Frequenz, einen ungewöhnlichen Schweregrad oder auffällige Manifestationen auf (dies sollte als UE im eCRF und, falls zutreffend, auf dem SUE-Formular dokumentiert werden).

Ein *spezifisches unerwünschtes Ereignis* auf SOC und PT Ebene wird auf Basis folgender Kriterien operationalisiert.

1. Unerwünschtes Ereignis mit den Schwellenwerten jegliches unerwünschte Ereignis mit Häufigkeit ≥ 10%, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis mit Häufigkeit ≥ 5%, schweres unerwünschtes Ereignis ≥ 5% oder unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt mit Häufigkeit ≥ 1% identifiziert wird

UND

2. Unerwünschtes Ereignis mit relevantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

UND

3. Unerwünschtes Ereignis mit Relevanz für den Patienten oder das unerwünschte Ereignis weist eine Relevanz hinsichtlich des Krankheitsbildes bzw. der Therapie auf

Validität

Die Kategorisierung der UE nach Intensität durch den Prüfarzt war im Studienprotokoll der OPTIMUM-Studie präspezifiziert und erfolgte innerhalb der Kategorien mild, moderat und schwer. Es handelt sich hierbei um eine in MS-Studien etablierte und adäquate Vorgehensweise zur Kategorisierung der Intensität eines UE.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA wurden im vorliegenden Nutzendossier UE, SUE und schwere UE sowie Therapieabbrüche ausgewertet. Die Darstellung erfolgte sowohl als Gesamtrate als auch aufgeteilt nach SOC bzw. PT entsprechend des MedDRA Version 21.0.

Patientenrelevanz

Die Vermeidung von Nebenwirkungen gilt gemäß der AM-NutzenV unabhängig von der Indikation als patientenrelevant (AM-NutzenV §5 Abs. 7) (3).

4.2.5.2.4 Erläuterungen zu verwendeter statistischer Methodik

Die in diesem Dossier aufgeführten Analysen werden über alle eingeschlossenen Studien für die Kategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis der ITT-Population durchgeführt, definiert als alle randomisierten Studienteilnehmer. Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte werden über alle eingeschlossenen Studien auf Basis der Safety-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die mindestens einmalig Studienmedikation erhalten haben. Präspezifizierte

Stratifizierungsfaktoren sind EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein) und Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2).

Für die Auswertung der im vorliegenden Dossier mittels Ereignisraten berücksichtigten Endpunkte werden die adjustierten Raten inklusive 95%-Konfidenzintervall (KI) je Behandlungsarm angegeben. Der Behandlungseffekt wird als Ratenverhältnis inklusive 95%-KI und p-Wert (Wald Test) mittels Negativbionominalmodell geschätzt, welches für die präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren adjustiert ist. Die logarithmierte Beobachtungszeit wurde als Offset-Variable im Modell berücksichtigt.

Für die Auswertung der im vorliegenden Dossier mittels Ereigniszeitanalysen berücksichtigten Endpunkte wird die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI je Behandlungsarm mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Der Behandlungseffekt wird als Hazard Ratio (HR) inklusive 95%-KI und p-Wert (Wald Test) mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell geschätzt mit dem Behandlungsarm als einzigen erklärenden Variablen berechnet. Zusätzlich erfolgt die Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko.

Für die Auswertung der im vorliegenden Dossier berücksichtigten dichotomen Endpunkte wird der Anteil der Patienten mit Ereignis je Behandlungsarm angegeben. Der Behandlungseffekt wird als Odds Ratio (OR) inklusive 95%-KI und p-Wert mittels Logistischer Regression geschätzt, welche für die präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren adjustiert ist. Zusätzlich erfolgt die Darstellung des Relativen Risikos (RR) und der Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95%-KI und p-Wert (Wald Test) unstratifiziert berechnet mittels Cochrane-Mantel-Haenzel-Methode. Als einzige erklärende Variable dient der Behandlungsarm.

Für die Auswertung der im vorliegenden Dossier berücksichtigten kontinuierlichen Endpunkte wird der Mittelwert (MW) inklusive Standardabweichung (SD) zu Baseline und zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt je Behandlungsarm angegeben. Die mittels Methode der kleinsten Fehlerquadrate geschätzte mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt wird je Behandlungsarm als Least-Square-Mittelwert (LS-MW) inklusive Standardfehler (SE) angegeben. Der Behandlungseffekt wird als Differenz der LS-MW inklusive 95%-KI und p-Wert (Wald Test) anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (*Mixed Model with Repeated Measures*; MMRM) mittels Satterthwaite Annäherungsmethode geschätzt. Das Modell berücksichtigt die Behandlung, den Auswertungszeitpunkt, die Interaktion zwischen Behandlung und Auswertungszeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Baseline-Wert und Auswertungszeitpunkt als feste Effekte, die Studienteilnehmer als zufälligen Effekt und den Baseline-Wert sowie die präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird die Standardisierte Mittelwertdifferenz mit dem zugehörigen 95%-KI nach Hedges‘ g herangezogen.

Sofern für die im vorliegenden Dossier berücksichtigten patientenberichten, kontinuierlichen Endpunkte ein adäquates Responsekriterium in Form einer validierten MID identifiziert werden

konnte, werden diese als Ereigniszeitanalysen dargestellt. Als Ereignis ist das erstmalige Erreichen des definierten Schwellenwertes definiert. Die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI je Behandlungsarm wird mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Der Behandlungseffekt wird als HR inklusive 95%-KI und p-Wert mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell geschätzt. Zusätzlich erfolgt die Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Des Weiteren erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße RR, OR und RD jeweils inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochrane-Mantel-Haenzel-Methode.

Für die Auswertung der im vorliegenden Dossier berücksichtigten Verträglichkeitsendpunkte werden Ereigniszeitanalysen dargestellt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI je Behandlungsarm wird mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Der Behandlungseffekt wird als HR inklusive 95%-KI und p-Wert mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell geschätzt. Zusätzlich erfolgt die Darstellung mittels Kaplan-Meier Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Des Weiteren erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße RR, OR und RD jeweils inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochrane-Mantel-Haenzel-Methode.

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

[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.

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.

Nicht zutreffend.

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.

[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.

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Aufgrund mehrerer Protokollanpassungen im Studienverlauf waren Sensitivitätsanalysen notwendig, um sicherzustellen, dass diese keinen maßgeblichen Einfluss auf die Ergebnisse haben. In der Zulassungsstudie OPTIMUM wurden diverse präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte jährliche Schubrate, Behinderungsprogression sowie Läsionslast im MRT durchgeführt.

Nachfolgend werden die für die Endpunkte durchgeführten Sensitivitäts- Analysen wie im Clinical Study Report (CSR) dargestellt beschrieben.

Krankheitsschübe

Für den Endpunkt Krankheitsschübe wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Jährliche Schubrate bis Studienende für bestätigte Schübe basierend auf Full Analysis Set (FAS) – nicht-adjustierte Analyse
- Jährliche Schubrate bis Studienende für bestätigte Schübe mit abgeleiteten Stratifikationsvariabeln
- Jährliche Schubrate - Analyse für Studienteilnehmer die frühzeitig aus Studie ausgetreten sind (mit Imputation von Studienende bis theoretischer 108 Woche)

Für den Endpunkt Krankheitsschübe wurden weitere ergänzende Analysen durchgeführt. Diese sind ebenfalls im CSR beschrieben.

Behinderungsprogression

Für den Endpunkt Behinderungsprogression wurden folgende ergänzende Analysen durchgeführt:

- Zeit bis zur 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis zum Studienende: stratifiziert und nicht stratifizierter log-rank Test und Cox Proportional Hazard Modelle

Für den Endpunkt Behinderungsprogression wurden weitere ergänzende Analysen durchgeführt. Diese sind ebenfalls im CSR beschrieben.

Läsionslast im MRT

Für den Endpunkt Läsionslast im MRT wurden folgende Sensitivitsanalysen durchgeführt:

- Kombinierte Gd+ T1 und T2 -Läsionen zur Baseline bis Woche 60 und Woche 108 bis zu Studienende (+/- 7 Tage) - deskriptive Statistik

- Kombinierte Gd+ T1 und T2 -Läsionen zur Baseline bis Behandlungsende (+/- 7 Tage) – negative binomiale Regression der Läsionen pro Jahr

- Kombinierte Gd+ T1 und T2 -Läsionen zur Baseline bis Woche 108 – per Protokoll – negative binomiale Regression der Läsionen pro Jahr

Für den Endpunkt Läsionslast im MRT wurden weitere ergänzende Analysen durchgeführt. Diese sind ebenfalls im CSR beschrieben.

Fatigue gemessen anhand des FSIQ – RMS

Für den Endpunkt Fatigue gemessen anhand des FSIQ-RMS wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- FSIQ-RMS wöchentlicher Symptoms Score: Veränderung von Baseline zu Woche 108 fehlende Messwerte wurden fortgeschrieben (LOCF) – Kovarianzanalyse

- FSIQ-RMS wöchentlicher Symptoms Score:Veränderung von Baseline zu Woche 108 per Visite basierend auf Daten die bis zum Studienende (+/- 7 Tage) erhoben wurden – MMRM

- FSIQ-RMS wöchentlicher Symptoms Score: Veränderung von Baseline zu Woche 108 und per Visite per Protokoll Analyse - MMRM

- FSIQ-RMS wöchentlicher Symptoms Score: Mittelwert (+/- Standardabweichung) Veränderung von Baseline zu Visite, wobei fehlende Messwerte fortgeschrieben wurden (LOCF)

- FSIQ-RMS wöchentlicher Symptoms Score: Veränderung von Baseline zu Woche 108 – Forest Plot von Mittelwerten bei Annahme zunehmender Verschlechterung bei Patienten mit fehlenden Werten (Multiple imputation delta worensing analysis)

Für den FSIQ-RMS Endpunkt wurden weitere ergänzende Analysen durchgeführt. Diese sind ebenfalls im CSR beschrieben.

Die Ergebnisse sind konsistent zu den hier dargestellten primären Analyseergebnissen für die gesamte Studienpopulation. Die im statistischen Analyseplan definierten Sensitivitätsanalysen werden im vorliegenden Modul 4 nicht dargestellt.

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.

Für die OPTIMUM-Studie wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikationen, d. h. klinische Faktoren, welche Effekte beeinflussen, zu untersuchen.

Die nachfolgende Tabelle 4-5 zeigt alle präspezifizierten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4-5: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der OPTIMUM-Studie

Subgruppe	**Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)**	**Wirksamkeits-endpunkte**	**Verträglichkeits-endpunkte**
Alter	< 40 Jahre	x	x
	≥ 40 Jahre		
Geschlecht	männlich	x	x
	weiblich		
Geographische Region	Europäische Union [a] + UK	x	x
	Europa (Nicht EU) [b] + Russland		
	Nordamerika [c]		
	restliche Welt [d]		
EDSS (IRT)-Score zu Baseline[e]	≤ 3,5	x	x
	> 3,5		
EDSS (eCRF)-Score zu Baseline[f]	≤ 3,5	x	x
	> 3,5		
Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)	Ja	x	x
	Nein		
Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)	Ja	x	x
	Nein		
Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening	≤ 1 (oder fehlte)	x	x
	≥ 2		
Gd+ T1-Läsionen zu Baseline	Ja	x	x
	Nein		
Hochaktive Multiple Sklerose[g]	Ja	x	x
	Nein		
Subtyp der Multiplen Sklerose	RRMS	x	x
	SPMS		
Protokoll-Version	Randomisiert vor Protokollversion 4	x	x
	Randomisiert nach Protokollversion 4		

a: Bulgarien, Kroatien, Tschechische Republik, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Italien, Lettland, Litauen, Polen, Portugal, Rumänien, Spanien, Schweden, Vereinigte Königreich Großbritannien
b: Bosnien und Herzegowina, Weißrussland, Georgien, Russland, Serbien, Ukraine
c: Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika
d: Israel, Mexiko, Türkei
e: Definiert als EDSS-Score, welcher zum Zeitpunkt des Screenings in das IRT System eingegeben wurde.
f: Definiert als der letzte verfügbare EDSS-Score, wie er im EDSS eCRF vor oder am Tag der Randomisierung

eingegeben wurde.
g: Definition hochaktiver Erkrankung gemäß OPTIMUM Studienprotokoll;

Ein Patient wurde mit einer hochaktiven Erkrankung diagnostiziert, wenn eine oder beide der folgenden Bedingungen erfüllt waren: Jegliche DMT für MS innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung und eine oder beide der folgenden Bedingungen erfüllt: ≥ 1 Schub innerhalb des 1 Jahrs vor Studienstart und Baseline MRT Untersuchung zeigte entweder ≥ 1 Gd+ T1-Läsion und/oder ≥ 9 T2-Läsionen

Anzahl der Schübe im ersten Jahr vor Studienstart ≥ Anzahl an Schüben zwischen zweitem und erstem Jahr vor Studienstart, für Patienten mit mindestens einem Schub innerhalb der ersten zwei Jahr vor Studienstart

Abkürzungen: DMT: Disease-modifying therapies (krankheitsmodifizierende Therapie); eCRF: electronic Case Report Form; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EU: Europäische Union; Gd: Gadolinium; IRT: Item Response Theory; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SPMS: sekundär-progrediente Multiple Sklerose; UK: United Kingdom

Eine Übersicht über die im statistischen Analyseplan für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegten Subgruppen ist der Tabelle 4-5 zu entnehmen. In diesem Dossier werden die in der Tabelle 4-5 aufgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstest bewertet. Als Interaktionstests wurden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariablen und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt. Für binäre Endpunkte wurde hierzu die Cochrane-Mantel-Haenzel-Methode verwendet, für Ereigniszeitanalysen ein Cox-Proportional Hazards Modell und für Ratenverhältnisse das Negativbinomialmodell. Als Interaktions-p-Wert wird im Ergebnisteil der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem *type III sums of squares* Test angegeben.

Laut Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird ein p-Wert < 0,05 im Interaktionstest als Beleg für unterschiedliche Effekte interpretiert (7). In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Für den Fall, dass kein Beleg für eine signifikante Interaktion vorliegt, wird keine nach Subgruppenkategorien getrennte Analyse präsentiert.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppen entsprechen den vom G-BA vorgegebenen Faktoren, die bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden sollen (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind unter den Gesichtspunkten zu beurteilen, dass die Studien nicht auf die Subgruppenanalysen gepowert sind und dass aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests das Auftreten signifikanter Werte zufällig erfolgen kann. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind zudem die zum Teil kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen zu berücksichtigen.

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 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]

[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.
[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.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

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 4-6: 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**
OPTIMUM (AC-058B301)	ja	ja	abgeschlossen	108 Wochen	Behandlungsarm A: Ponesimod Behandlungsarm B: Teriflunomid
AC-058B202	nein	ja	laufend	660 Wochen	Behandlungsarm A: Ponesimod 10 mg Behandlungsarm B: Ponesimod 20 mg Behandlungsarm C: Ponesimod 40 mg
AC-058B201	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Behandlungsarm A: Ponesimod Dosis 1 Behandlungsarm B: Ponesimod Dosis 2 Behandlungsarm C: Ponesimod Dosis 3

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Tabelle entspricht dem Stand vom 13.04.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
AC-058B202	Studie zur Dosisfindung
AC-058B201	Studie zur Dosisfindung

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

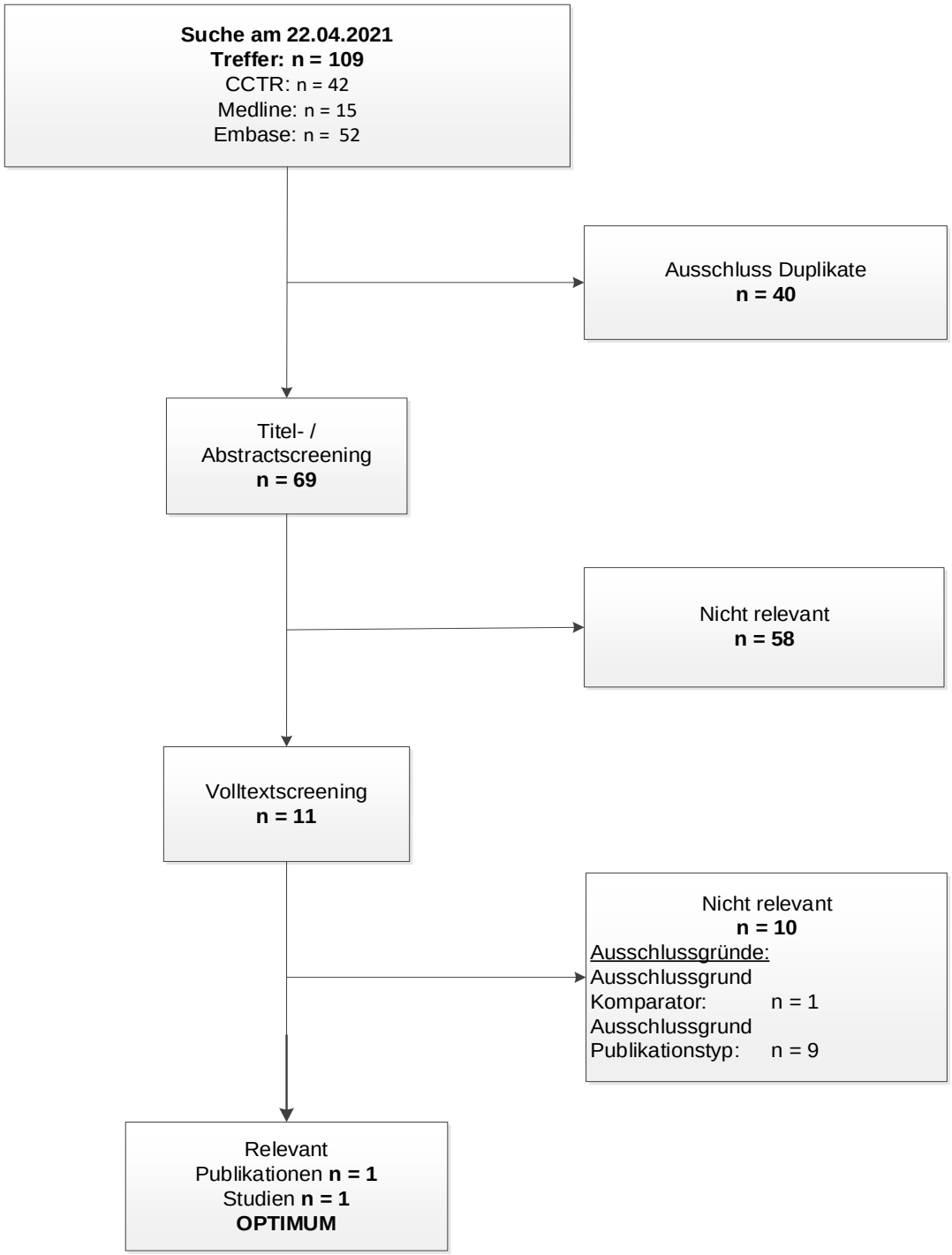


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 22.04.2021 durchgeführt und liegt somit zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers nicht länger als drei Monate zurück.

Nach Ausschluss von Duplikaten (n = 40) werden Titel und Abstract der verbleibenden 69 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Für

elf Publikationen wird der Volltext hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-2 (Fragestellung RMS1) bzw. Tabelle 4-3 (Fragestellung RMS2) geprüft. Als Primärpublikation für die RCT OPTIMUM im Anwendungsgebiet RMS1 wird Kappos et al 2021 (58) identifiziert.

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 4-6) 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 4-8: 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)
OPTIMUM (AC-058B 301)	NCT02425644 (59) EudraCT 2012-000540-10 (60) WHO ICTRP: NCT02425644 (61) EudraCT 2012-000540-10 (62)	ja	ja	abgeschlossen
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. Abkürzungen: NCT: National Clinical Trials; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Tabelle entspricht dem Stand vom 13.04.2021.

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 4-6) 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 4-9: 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 / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)**
OPTIMUM (AC-058b301)	Keine Quellen in den Bewertungsverfahren identifiziert	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Tabelle entspricht dem Stand vom 10.05.2021.

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 0) 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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponsertе 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])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
AC-058 B201	nein	ja	nein	ja (63)	ja (64, 65)	ja (66)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
OPTIMUM	ja	ja	nein	ja (67)	ja (59-62)	ja (52)

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.

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 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
OPTIMUM	RCT, doppelblind, parallel, aktiv-kontrolliert im Parallel-gruppendesign, multizentrisch	Patienten mit RMS Alter: 18 - 55 Jahre EDSS: 0 - 5,5 bei Screening und Baseline mind. 1 Schub innerhalb von 12 Monaten vor Baseline EDSS-Auswertung oder mind. 2 Schübe innerhalb von 24 Monaten vor Baseline EDSS-Auswertung oder mind. 1 Gd+-Läsion innerhalb von 6 Monaten	<u>Gesamt:</u> Ponesimod 20 mg (N = 567) Teriflunomid 14 mg: (N = 566)	**Prä-Randomisierung:** bis zu 45 Tage vor Randomisierung **Behandlungsphase**: 108 Wochen **Safety Follow-Up Phase:** 14-37 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation für Patienten, die in die Extensionsstudie übergehen ca. 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation für Patienten, die nicht in die Extensionsstudie übergehen	Nord (Kanada, USA)- und Südamerika (Mexiko), Ost- und Westeuropa (Bulgarien, Kroatien, Tschechien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Italien, Lettland, Litauen, Polen, Portugal, Rumänien, Serbien, Spanien, Schweden, Großbritannien), Weißrussland, Bosnien und Herzegowina, Georgien, Israel, Russland, Türkei, Ukraine 4/2015 – 5/2019	<u>Primärer Endpunkt</u> Jährliche Schubrate (ARR) <u>Sekundäre Endpunkte</u> Zeit bis zur Behinderungsprogression (bestätigt nach 12 Wochen) Zeit bis zur Behinderungsprogression (bestätigt nach 24 Wochen) Veränderung des FSIQ-RMS Kumulierte aktive Läsionen von Baseline zu Woche 108 Sicherheit und Verträglichkeit

Abkürzungen: ARR: Jährliche Schubrate (annualized relapse rate); EDSS: Expanded Disability Status Scale; FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; Gd: Gadolinium; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RMS: Schubförmige Multiple Sklerose (relapsing multiple sclerosis); USA: United States of America (Vereinigte Staaten)

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

Studie	Ponesimod	Teriflunomid
OPTIMUM	*Auftitrierung (Tag 1 bis 14):* Tablette mit 2-10 mg Ponesimod zur oralen Einnahme, 1x täglich + Placebo-Kapsel zur oralen Einnahme, 1x täglich Erhaltungsphase (Tag 15 bis Behandlungsende): Kapsel[a] mit 20 mg Ponesimod zur oralen Einnahme, 1x täglich <u>Titrationsschema</u>: • Tag 1 und 2: 2 mg • Tag 3 und 4: 3 mg • Tag 5 und 6: 4 mg • Tag 7: 5 mg • Tag 8: 6 mg • Tag 9: 7 mg • Tag 10: 8 mg • Tag 11: 9 mg • Tag 12 bis 14: 10 mg	Kapsel mit 14 mg Teriflunomid zur oralen Einnahme, 1x täglich + Placebo-Tablette zur oralen Einnahme, 1x täglich Erhaltungsphase: Kapsel mit 14 mg Teriflunomid zur oralen Einnahme, 1x täglich
a: Während der Erhaltungsphase erfolgte keine Double-dummy Gabe mehr. Die Patienten erhielten eine Kapsel, die entweder Ponesimod 20 mg oder Teriflunomid 14 mg enthielt.		

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

Analysepopulation/ Merkmal	Ponesimod	Teriflunomid	Gesamtpopulation
Demografische Baseline-Werte			
Geschlecht [n;%]			
n	567	566	1133
Männlich	204 (36,0)	194 (34,3)	398 (35,1)
Weiblich	363 (64,0)	372 (65,7)	735 (64,9)
Alter (Jahre)			
n	567	566	1133
Mean	36,7	36,8	36,7

Mittelwert (SD)	8,74	8,74	8,74
Median (Min; Max)	36,0 (18; 55)	37,0 (18; 55)	37,0 (18; 55)
Q1; Q3	30,0; 44,0	30,0; 44,0	30,0; 44,0
Alter (Kategorien) [n; (%)]			
n	567	566	1133
< 18 Jahre	0	0	0
18 – 30 Jahre	152 (26,8%)	148 (26,1%)	300 (26,5%)
31 – 40 Jahre	220 (38,8%)	217 (38,3%)	437 (38,6%)
41 – 55 Jahre	195 (34,4%)	201 (35,5%)	396 (35,0%)
> 55 Jahre	0	0	0
Ethnie [n; (%)]			
n	559	558	1117
Hispanisch oder lateinamerikanisch	27 (4,8%)	23 (4,1%)	50 (4,5%)
Nicht Hispanisch oder lateinamerikanisch	526 (94,1%)	528 (94,6%)	1054 (94,4%)
Unbekannt	6 (1,1%)	7 (1,3%)	13 (1,2%)
Größe (cm)			
n	565	566	1131
Mean	170,0	169,5	169,7
Mittelwert (SD)	8,63	9,33	8,98
Median (Min; Max)	170,0 (147; 195)	168,0 (150; 196)	169,0 (147; 196)
Q1; Q3	164,0; 176,0	163,0; 176,0	163,0; 176,0
Größe, Männer (cm)			
n	203	194	397
Mean	177,9	178,4	178,2
Mittelwert (SD)	6,00	7,09	6,55
Median (Min; Max)	178,0 (160; 195)	178,8 (155; 196)	178,0 (155; 196)
Q1; Q3	174,0; 182,0	173,0; 183,0	174,0; 182,9
Größe, Frauen (cm)			
n	362	372	734
Mean	165,5	164,8	165,1
Mittelwert (SD)	6,39	6,52	6,46
Median (Min; Max)	165,0 (147; 184)	165,0 (150; 187)	165,0 (147; 187)
Q1; Q3	160,0; 170,0	160,0; 169,0	160,0; 170,0
Gewicht zu Baseline (kg)			
n	566	566	1132
Mean	71,7	70,9	71,3

Mittelwert (SD)	16,30	16,06	16,18
Median (Min; Max)	70,0 (43; 146)	68,9 (38; 132)	69,0 (38; 146)
Q1; Q3	60,0; 80,8	59,9; 80,0	60,0; 80,3
Gewicht zu Baseline, Männer (kg)			
n	203	194	397
Mean	80,4	81,1	80,7
Mittelwert (SD)	15,32	14,33	14,83
Median (Min; Max)	78,6 (51; 146)	79,5 (53; 132)	79,0 (51; 146)
Q1; Q3	70,0; 87,0	70,8; 90,5	70,4; 90,0
Gewicht zu Baseline, Frauen (kg)			
n	363	372	735
Mean	66,9	65,6	66,2
Mittelwert (SD)	14,77	14,23	14,50
Median (Min; Max)	64,0 (43; 118)	63,6 (38; 128)	63,8 (38; 128)
Q1; Q3	56,0; 74,0	56,0; 72,1	56,0; 73,0
Body Mass Index (BMI) (kg/m2) zu Baseline			
n	565	566	1131
Mean	24,7	24,6	24,7
Mittelwert (SD)	4,96	4,81	4,88
Median (Min; Max)	23,9 (16; 44)	23,8 (15; 45)	23,9 (15; 45)
Q1; Q3	21,1; 27,1	21,2; 27,0	21,2; 27,1
Body Mass Index (BMI) (kg/m2) zu Baseline, Männer			
n	203	194	397
Mean	25,3	25,5	25,4
Mittelwert (SD)	4,36	4,21	4,28
Median (Min; Max)	24,8 (17; 41)	24,8 (17; 40)	24,8 (17; 41)
Q1; Q3	22,1; 27.7	22,8; 27.8	22,3; 27,8
Body Mass Index (BMI) (kg/m2) zu Baseline, Frauen			
n	362	372	734
Mean	24,4	24,1	24,3
Mittelwert (SD)	5,25	5,03	5,14
Median (Min; Max)	23,4 (16; 44)	23,2 (15; 45)	23,2 (15; 45)
Q1; Q3	20,5; 26,8	20,5; 26,1	20,5; 26,4
Geographische Region [n; (%)]			
Europäische Union [a] + UK	289 (51,0)	284 (50,2)	573 (50,6)
Europa aber nicht europäische Union [b] + Russland	233 (41,4)	239 (42,2)	472 (41,7)

Nordamerika [c]	32 (5,6)	24 (4,2)	56 (4,9)
Restliche Welt [d]	13 (2,3)	19 (3,4)	32 (2,8)
Krankheitsspezifische Baseline-Werte			
EDSS-Score zu Baseline			
n	567	566	1133
Mean	2,57	2,56	2,56
Mittelwert (SD)	1,174	1,229	1,201
Median (Min; Max)	2,50 (0,0; 5,5)	2,50 (0,0; 5,5)	2,50 (0,0; 5,5)
Q1; Q3	1,50; 3,50	1,50; 3,50	1,50; 3,50
EDSS-Score zu Baseline (Kategorien) [n;%]			
n	567	566	1133
EDSS = 0	18 (3,2%)	17 (3%)	35 (3,1%)
EDSS = 1	33 (5,8%)	44 (7,8%)	77 (6,8%)
EDSS = 1,5	95 (16,8%)	112 (19,8%)	207 (18,3%)
EDSS = 2	126 (22,2%)	95 (16,8%)	221 (19,5%)
EDSS = 2,5	58 (10,2%)	68 (12%)	126 (11,1%)
EDSS = 3	70 (12,3%)	55 (9,7%)	125 (11%)
EDSS = 3,5	72 (12,7%)	83 (14,7%)	155 (13,7%)
EDSS = 4	47 (8,3%)	35 (6,2%)	82 (7,2%)
EDSS = 4,5	21 (3,7%)	25 (4,4%)	46 (4,1%)
EDSS = 5	19 (3,4%)	18 (3,2%)	37 (3,3%)
EDSS = 5,5	8 (1,4%)	14 (2,5%)	22 (1,9%)
Jegliche DMT Behandlung (a) erhalten vor Randomisierung [n;%]			
n	567	566	1133
Ja	243 (42,9%)	245 (43,3%)	488 (43,1%)
Nein	324 (57,1%)	321 (56,7%)	645 (56,9%)
Jegliche DMT Behandlung (a) erhalten innerhalb der letzten 2 Jahre vor Randomisierung [n; (%)]			
n	567	566	1133
Ja	213 (37,6%)	211 (37,3%)	424 (37,4%)
Nein	354 (62,4%)	355 (62,7%)	709 (62,6%)
Jahre seit Auftreten erster Symptome bei Randomisierung			
n	567	566	1133
Mean	7,63	7,65	7,64
Mittelwert (SD)	6,781	6,782	6,779
Median (Min; Max)	5,84 (0,2; 40,8)	5,70 (0,2; 30,8)	5,77 (0,2; 40,8)
Q1; Q3	2,40; 10,97	2,24; 11,03	2,32; 11,01

Jahre seit initialer Diagnose bei Randomisierung			
n	567	566	1133
Mean	4,32	4,79	4,56
Mittelwert (SD)	5,249	5,626	5,443
Median (Min; Max)	2,09 (0,1; 32,4)	2,87 (0,1; 29,3)	2,40 (0,1; 32,4)
Q1; Q3	0,50; 6,29	0,54; 6,84	0,51; 6,57
Zeit (Monate) seit letztem Schub bei Randomisierung			
n	562	557	1199
Mean	5,41	5,04	5,23
Mittelwert (SD)	4,005	3,719	3,868
Median (Min; Max)	4,47 (0,2; 44,9)	4,07 (0,3; 26,2)	4,27 (0,2; 44,9)
Q1; Q3	2,56; 7,33	2,10; 7,13	2,37; 7,26
Anzahl an Schüben im letzten Jahr vor Studieneinschluss			
n	567	565	1132
Mean	1,2	1,3	1,3
Mittelwert (SD)	0,61	0,65	0,63
Median (Min, Max)	1,0 (0; 4)	1,0 (0; 5)	1,0 (0; 5)
Q1; Q3	1,0; 1,0	1,0; 2,0	1,0; 1,0
n (%)			
0	20 (3,5%)	28 (5,0%)	48 (4,2%)
1	416 (73,4%)	390 (69,0%)	806 (71,2%)
2	105 (18,5%)	123 (21,8%)	228 (20,1%)
3	22 (3,9%)	19 (3,4%)	41 (3,6%)
>3	4 (0,7%)	5 (0,9%)	9 (0,8%)
Anzahl an Schüben in letzten 2 Jahren vor Studienbeginn			
n	567	565	1132
Mean	1,7	1,7	1,7
Mittelwert (SD)	0,86	0,94	0,90
Median (Min; Max)	2,0 (0; 5)	2,0 (0; 6)	2,0 (0; 6)
Q1; Q3	1,0; 2,0	1,0; 2,0	1,0; 2,0
n (%)	567	565	1132
0	6 (1,1%)	9 (1,6%)	15 (1,3%)
1	277 (48,9%)	270 (47,8%)	547 (48,3%)
2	205 (36,2%)	197 (34,9%)	402 (35,5%)
3	57 (10,1%)	61 (10,8%)	118 (10,4%)
>3	22 (3,9%)	28 (5,0%)	50 (4,4%)

MS-Verlaufsform [n (%)]			
n	567	566	1133
RRMS	552 (97,4%)	552 (97,5%)	1104 (97,4%)
SPMS	15 (2,6%)	14 (2,5%)	29 (2,6%)
Gd+ T1-Läsionen zu Baseline (Ja/Nein) (per MIAC) [n (%)]			
n	567	564	1131
Ja	226 (39,9%)	256 (45,4%)	482 (42,6%)
Nein	341 (60,1%)	308 (54,6%)	649 (57,4%)
Anzahl Gd+ T1-Läsionen zu Baseline (per MIAC)			
n	567	564	1131
Mean	1,9	2,1	2,0
Mittelwert (SD)	5,61	4,94	5,29
Median (Min; Max)	0,0 (0; 69)	0,0 (0; 52)	0,0 (0; 69)
Q1; Q3	0,0; 1,0	0,0; 2,0	0,0; 2,0
Anzahl T2-Läsionen zu Baseline (per MIAC)			
n	566	564	1130
< 9	63 (11,1%)	45 (8,0%)	108 (9,6%)
≥ 9	503 (88,9%)	519 (92,0%)	1022 (90,4%)
Volumen der T2-Läsionen (mm3) zu Baseline (Ja/Nein) (per MIAC)			
n	565	563	1.128
Mean	8.301,4	9.489,2	8.894,3
Mittelwert (SD)	10.346,28	11.265,42	10.826,32
Median (Min; Max)	4.841,3 (0; 86.053)	5.651,0 (0; 82.776)	5.171,7 (0; 86.053)
Q1; Q3	1.679,6; 11.004,4	2.022,9; 12.978,7	1.851,3; 11.754,1
Hochaktive Erkrankung [e] [n (%)]			
n	567	566	1133
Ja	202 (35,6%)	200 (35,3%)	402 (35,5%)
Nein	365 (64,4%)	366 (64,7%)	731 (64,5%)
Rauchstatus [n (%)]			
n	551	556	1107
Raucher	136 (24,7%)	121 (21,8%)	257 (23,2%)
Ehemaliger Raucher	97 (17,6%)	83 (14,9%)	180 (16,3%)
Keine Raucistorie	318 (57,7%)	352 (63,3%)	670 (60,5%)

a: Bulgarien, Kroatien, Tschechische Republik, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Italien, Lettland, Litauen, Polen, Portugal, Rumänien, Spanien, Schweden, Vereinigte Königreich Großbritannien
b: Bosnien und Herzegowina, Weißrussland, Georgien, Russland, Serbien, Ukraine
c: Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika
d: Israel, Mexiko, Türkei

e: Definition hochaktiver Erkrankung gemäß OPTIMUM Studienprotokoll;

Ein Patient wurde mit einer hochaktiven Erkrankung diagnostiziert, wenn eine oder beide der folgenden Bedingungen erfüllt waren:

≥ 1 Schub innerhalb des 1 Jahrs vor Studienstart und Baseline MRT Untersuchung zeigte entweder ≥ 1 Gd+ T1-Läsion und/oder ≥ 9 T2-Läsionen

Anzahl der Schübe im ersten Jahr vor Studienstart ≥ Anzahl an Schüben zwischen zweitem und erstem Jahr vor Studienstart, für Patienten mit mindestens einem Schub innerhalb der ersten zwei Jahr vor Studienstart

≥ 2 Schübe innerhalb des ersten Jahres vor Studienstart und Baseline EDSS Score > 2 und Baseline MRT Untersuchung zeigt ≥ 1 Gd+ T1-Läsionen

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; DMT: Disease-modifying therapies (krankheitsmodifizierende Therapie); EDSS: Extended Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; MIAC: Medical Image Analysis Center (Zentrum für medizinische Bildanalyse); MRT: Magnetresonanztomographie; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SPMS: sekundär-progrediente Multiple Sklerose; UK: United Kingdom

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.

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign, die in 161 Zentren in 28 Ländern (Nord-Amerika, Ost- und Westeuropa und der Pazifik-Region) durchgeführt wurde. Die Studie wurde angelegt, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ponesimod 20 mg versus Teriflunomid 14 mg bei erwachsenen Patienten mit schubförmigen MS-Verläufen zu untersuchen. Die Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis in eine der beiden Gruppen Ponesimod 20 mg oder Teriflunomid 14 mg randomisiert. Die Behandlungsphase umfasste 108 Wochen, gefolgt von einer 30-tägigen Follow-Up Phase. Die Behandlungsphase beinhaltet die Auftitrierung (Tag 1-14) sowie die Maintenance-Phase (Tag 15 bis Behandlungsende). Patienten, die die Behandlung zu Woche 108 abgeschlossen haben, hatten die Möglichkeit, in die open-label OPTIMUM-Extensions-Studie eingeschlossen zu werden. Um die Verringerung der Teriflunomid-Plasmakonzentrationen nach Ende der Behandlungsphase zu beschleunigen, mussten sich die Patienten während der Follow-Up Phase einem Eliminierungsverfahren unterziehen. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung galt dies auch für die Patienten, die Ponesimod erhielten.

Teriflunomid wird langsam aus dem Blutplasma eliminiert. Ohne ein beschleunigtes Eliminationsverfahren dauert es im Durchschnitt 8 Monate, um Plasmakonzentrationen von weniger als 0,02 mg/L zu erreichen, aufgrund individueller Unterschiede in der Medikamenten-Clearance kann es auch bis zu 2 Jahre dauern. Zum Zeitpunkt des Behandlungsende müssen sich alle Probanden wie zuvor beschrieben einer beschleunigten Eliminationsprozedur unterziehen, gefolgt von einer Messung der Plasmakonzentration von Teriflunomid. Der Test findet beim FU1-Besuch statt (15 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments in der Studie). Das beschleunigte Eliminationsverfahren besteht aus einem der folgenden Verfahren:

- Verabreichung von Cholestyramin 8 g alle 8 Stunden über 11 Tage. Wenn Cholestyramin 8 g dreimal täglich nicht gut vertragen wird, kann Cholestyramin 4 g dreimal täglich verwendet werden.

- Verabreichung von 50 g oraler Aktivkohle alle 12 Stunden über 11 Tage. Wenn eines der Eliminationsverfahren schlecht vertragen wird, müssen die Behandlungstage nicht aufeinander folgen, es sei denn, es besteht die Notwendigkeit, die Teriflunomid-Plasmakonzentration schnell zu senken.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren mit schubförmig verlaufender MS gemäß der 2010 überarbeiteten McDonald-Kriterien. Der EDSS-Wert zu Studienbeginn musste zwischen 0 bis einschließlich 5,5 liegen und die Patienten mussten eines der folgenden Kriterien der Krankheitsaktivität erfüllen:

  - Mindestens einen Schub innerhalb der letzten 12 Monate vor Baseline

  - Mindestens zwei Schübe innerhalb der letzten 24 Monate vor Baseline

  - Mindestens eine Gadolinium-anreichernde Läsion in einer MRT-Untersuchung innerhalb der letzten 6 Monate vor Baseline

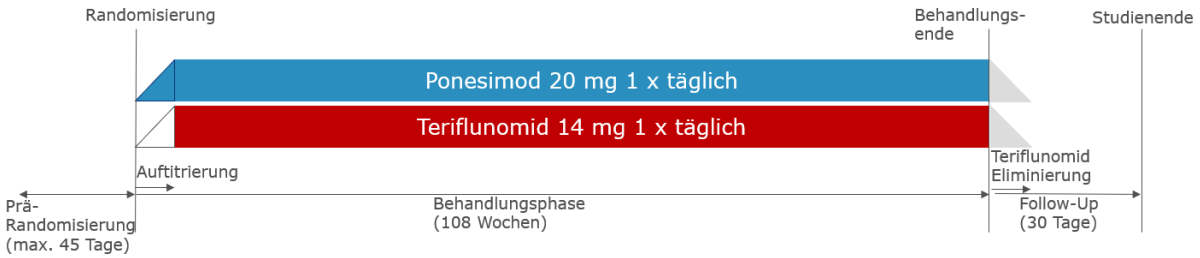


Abbildung 4-4: Studiendesign der OPTIMUM-Studie

4.3.1.2.1.2 Intervention

In der Studie erhielten die Patienten im Verum-Arm 1x täglich orales Ponesimod. Zur Verblindung von Patienten und behandelnden Ärzten erfolgte während der Auftitrierungsphase die Anwendung als Double-Dummy-Gabe. Die Patienten erhielten 1x täglich eine Tablette

Ponesimod mit zunehmender Wirkstärke (2-10 mg) und zusätzlich 1x täglich eine Placebo-Kapsel. In der Erhaltungsphase kam keine Double-Dummy-Gabe mehr zum Einsatz. Die Patienten erhielten 1x täglich eine Kapsel Ponesimod 20mg.

Auftitrierung (Tag 1 bis 14)

Ponesimod-Tablette + Placebo-Kapsel:

- Tag 1 und 2: 2 mg
- Tag 3 und 4: 3 mg
- Tag 5 und 6: 4 mg
- Tag 7: 5 mg
- Tag 8: 6 mg
- Tag 9: 7 mg
- Tag 10: 8 mg
- Tag 11: 9 mg
- Tag 12 bis 14: 10 mg

Erhaltungstherapie (Tag 15 bis Behandlungsende):

Kapsel mit 20 mg Ponesimod

4.3.1.2.1.3 Vergleichstherapie

Im Kontrollarm erhielten die Patienten 1x täglich orales Teriflunomid. Zur Verblindung von Patienten und behandelnden Ärzten erfolgte während der Auftitrierungsphase die Anwendung als Double-Dummy-Gabe. Die Patienten erhielten 1x täglich eine Kapsel Teriflunomid 14 mg und zusätzlich 1x täglich eine Placebo-Tablette. In der Maintenance-Phase kam keine Double-Dummy-Gabe mehr zum Einsatz. Die Patienten erhielten 1x täglich eine Kapsel Teriflunomid 14 mg.

4.3.1.2.1.4 Studienpopulation

Insgesamt wurden in der OPTIMUM-Studie 1.133 Patienten randomisiert, die alle in das Full-Analysis-Set inkludiert wurden, 1.131 dieser Patienten in das Safety Set (mindestens eine Gabe Studienmedikation erhalten). Im Ponesimod-Arm befinden sich 567 randomisierte Patienten, von denen 565 eine Ponesimod-Gabe erhalten haben. Im Teriflunomid-Arm befinden sich 566 randomisierte und behandelte Patienten. 77 Patienten (13,6%) im Interventionsarm haben die Studie abgebrochen. Davon brachen 41 aufgrund der Rücknahme der Einverständniserklärung ab, 13 aufgrund unerwünschter Ereignisse / Verträglichkeit, 3 aufgrund fehlender Wirksamkeit, 2 sind Lost to Follow-Up und 18 aus anderen, nicht näher definierten Gründen. Im Kontrollarm brechen 71 Patienten (12,5%) die Studie ab. Davon brachen 36 aufgrund der Rücknahme der Einverständniserklärung ab, 3 aufgrund unerwünschter Ereignisse / Verträglichkeit, 10 aufgrund fehlender Wirksamkeit, 3 sind Lost to Follow-Up, 2 verstarben und 17 aus anderen, nicht näher definierten Gründen.

Gemäß des Beratungsgesprächs vom 15. Januar 2021 unterscheidet der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet von Ponesimod zwei Patientenpopulationen. Die Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 beinhalten folgende Patienten:

- RMS1: Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist,
- RMS2: Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Der Zuordnung der OPTIMUM-Studienpopulation zu den Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 liegt folgende Definition von hoher Krankheitsaktivität zugrunde:

- Ein Patient besitzt eine hohe Krankheitsaktivität, wenn trotz einer angemessenen Vorbehandlung im Jahr vor Studienbeginn mindestens ein qualifizierender Schub und mindestens eine Gadolinium-anreichernde Läsion vorlag.
- Das Kriterium der angemessenen Vorbehandlung gilt als erfüllt, wenn die Patienten im vorangegangenen Jahr vor Studieneinschluss für mindestens 6 Monate mit einer DMT behandelt worden waren. Für die Prüfung des Kriteriums soll ausschließlich die letzte DMT-Behandlung des Patienten vor Studieneinschluss relevant sein. Patienten ohne Vorbehandlung und Patienten mit einer Vorbehandlungsdauer von weniger als 6 Monaten werden als nicht (angemessen) vorbehandelt angesehen.

Da mehr als 80% der in die OPTIMUM eingeschlossenen Patienten die Kriterien der RMS1 erfüllen, wird im Folgenden die OPTIMUM gesamthaft für die RMS1 dargestellt (7). 78 Patienten (6,9% der Studienpopulation; Ponesimod n = 33 (5,8%) vs. Teriflunomid n = 45 (8%)) erfüllen die in diesem Nutzendossier festgelegten Kriterien der RMS2.

Tabelle 4-14: Analyseset

	Ponesimod 20 mg (N=567) n (%)	**Teriflunomid 14 mg (N=566) n (%)**	**Total (N=1133) n (%)**
ITT - FAS – alle randomisierten Patienten	567 (100,0)	566 (100,0)	1133 (100,0)
Safety Set – alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben	565 (99,6)	566 (100,0)	1131 (99,8)
Per Protocol Set	557 (98,2)	559 (98,8)	1116 (98,5)

4.3.1.2.1.5 Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war die Jährliche Schubrate. Als sekundäre Endpunkte wurden die Fatigue, Läsionslast und Behinderungsprogression erhoben. Weitere Endpunkte wie zum Beispiel die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden zusätzlich erhoben. Zudem wurden die während der Studie aufgetretenen *unerwünschten Ereignisse* dokumentiert und ausgewertet. Eine detaillierte Auflistung der im Dossier dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 4-19.

Die Teststrategie für die sekundären Endpunkte wurde geändert, während die Studie noch lief. Diese Entscheidung basierte auf externen klinischen Daten aus anderen aktuellen klinischen Studien, die im Zeitraum zwischen der Veröffentlichung des ersten OPTIMUM Protokoll und vor dem Durchbruch der Verblindung veröffentlicht wurden. Die Studie blieb vollständig verblindet, als diese Entscheidung getroffen wurde. Kein Mitglied des Sponsorenteams hatte Zugang zu der Zuteilung der Behandlung oder auf potenziell entblindende Daten. Die Anzahl sekundärer Endpunkte wurde von fünf auf vier reduziert und die multiple Teststrategie zur Kontrolle des Typ I-Fehlers für die Testung der sekundären Endpunkte wurde nach einer Fallback-Methode modifiziert. Dieses Vorgehen wurde mit der EMA diskutiert und die EMA akzeptierte die gewählte Vorgehensweise (68).

4.3.1.2.1.6 Patientencharakteristika

Insgesamt war die Studienpopulation überwiegend weißer Abstammung (97,4%) und 64,9% der Probanden waren weiblich. Das mediane Alter betrug 37,0 Jahre (18 bis 55 Jahre). Der mittlere BMI bei Studienbeginn war bei männlichen (25,4 kg/m2) und weiblichen Probanden (24,3 kg/m2) ähnlich. Die meisten Probanden wurden an Zentren in Europa rekrutiert, wobei 50,6% aus EU-Ländern und 41,7% aus europäischen Nicht-EU-Ländern plus Russland kamen.

Die Studienpopulation umfasste überwiegend schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)-Patienten (97,4%). Die mittlere (mediane) Zeit seit dem Auftreten erster MS-Symptome bis zur Randomisierung in der Studie betrug 7,64 (5,77) Jahre. Der mittlere EDSS-Score zu Baseline (eCRF-Daten) betrug 2,6, wobei 83,5% der Probanden einen EDSS-Basisscore Score ≤3,5 hatten. Die mediane Zeit seit dem letzten Rezidiv betrug beim Screening 4,27 Monate. Die mittleren 12- und 24-Monats-Rückfallraten vor der Studie betrugen 1,3 und 1,7. Der Anteil der Probanden mit mindestens einer Gd+ T1-Läsion zu Studienbeginn betrug 42,6% (39,9% unter Ponesimod 20 mg, 45,4% unter Teriflunomid 14 mg). Der Anteil der Probanden, die innerhalb von 24 Monaten vor der Randomisierung DMTs erhalten hatten (eCRF-Daten) betrug 37,4%.

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zum Beginn der Studie zwischen den beiden Studienarmen überwiegend ausgeglichen und weisen für Patienten mit RMS die typischen Merkmale auf (Tabelle 4-13 vgl. Tabelle Charakterisierung der Studienpopulationen). Für einzelne Charakteristika zeigen sich leichte Ungleichgewichte zwischen den Studienarmen, die jedoch die Aussagekraft der Studie (für die Nutzenbewertung) nicht in Frage stellen.

Unterschiede in den krankheitsbezogenen Charakteristiken zwischen den Behandlungsgruppen

Die Patienten im Teriflunomid-Arm waren im Median zu Randomisierung etwas länger mit MS diagnostiziert als die Ponesimod-Patienten (Median: Ponesimod = 2,09 vs. Teriflunomid = 2,87 Jahre). Die Zeit seit dem letzten Schub war im Teriflunomid-Arm kürzer als bei Ponesimod (Median: Ponesimod = 4,5 vs. Teriflunomid = 4,1 Monate). Bei der Anzahl an Schüben im letzten Jahr vor Studieneinschluss zeigte sich bei *einem Schub* eine Häufung bei Ponesimod (73,4% im Ponesimod-Arm, 69,0% im Teriflunomid-Arm), bei *zwei Schüben* eine Häufung bei Teriflunomid (18,5% im Ponesimod-Arm, 21,8% im Teriflunomid-Arm). Im Ponesimod-Arm hatten weniger Patienten zu Baseline Gd+ T1-Läsionen als im Teriflunomid-Arm (39,9% vs. 45,4%). Außerdem war der Anteil der Patienten, die zu Baseline ≥ 9 T2-Läsionen hatten, im Ponesimod-Arm geringer als im Teriflunomid-Arm (88,9% vs. 92,0%). Das Volumen der T2-Läsionen ist im Teriflunomid-Arm höher als im Ponesimod-Arm (4.841,3 mm^3 vs. 5.651,0 mm^3). Die EMA stellt ebenfalls fest, dass es Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei den MRT-Parametern gibt. Diese spiegelten sich aber nicht in den anderen Baselinecharakteristiken der Erkrankung wider und wurden daher von der EMA nicht als bedenklich angesehen (69).

Randomisierung: Stratifizierungsvariablen

Im FAS (ITT Population) wurden bei der Randomisierung zwei Stratifikationsvariablen berücksichtigt: Vorbehandlung mit MS-DMTs in den letzten zwei Jahren vor der Randomisierung (ja: 39,5%, nein: 60,5%) und EDSS-Baselinescore (EDSS ≤3,5: 83,3%, EDSS > 3,5: 16,7%).

In der ITT Population wurden einige wenige Diskrepanzen zwischen den Stratifizierungsvariablen, wie sie im IRT (für die Randomisierung verwendet) im Vergleich zum eCRF erfasst wurden, beobachtet. Insgesamt wurden bei 4,85% die Einnahme von MS-DMTs und bei 1,24% der Probanden der EDSS-Baselinescore >/≤3,5 im eCRF im Vergleich zum IRT unterschiedlich erfasst. Dies ist auf Fehler bei der Randomisierung des Patienten zurückzuführen (einmal randomisiert kann dies nicht mehr geändert werden). Bei dem EDSS-Baselinescore (1,24% der Probanden) war die Ursache eine falsche Berechnung des Scores. Nachdem dieser Wert danach infrage gestellt wurde, wird der EDSS-Score für den eCRF zum Beispiel von ≤ 3,5 auf > 3,5 angepasst. Bei der Vorbehandlung mit MS-DMTs kommen die Abweichungen daher, dass kein DMT vermerkt ist oder dass es sich um ein Medikament handelt, welches kein DMT ist (vor allem in europäischen Nicht-EU-Ländern). Diese Diskrepanz kam nicht unerwartet, es wurde mit der FDA vereinbart, dass die Randomisierungswerte in der Hauptanalyse verwendet werden und eine Sensitivitätsanalyse mit den eCRF-Werten hinzufügt wird. Dieses Phänomen tritt häufig in MS-Studien auf, die mit diesen Variablen stratifizieren.

Tabelle 4-15: Abweichungen zwischen Randomisierung und eCRF

	Ponesimod 20 mg N=567 n (%)	Teriflunomide 14 mg N=566 n (%)	Total N=1133 n (%)
Strata as per randomization			
EDSS > 3.5	94 (16.6)	95 (16.8)	189 (16.7)
EDSS <= 3.5	473 (83.4)	471 (83.2)	944 (83.3)
Treated within 2 years	224 (39.5)	223 (39.4)	447 (39.5)
Not treated within 2 years	343 (60.5)	343 (60.6)	686 (60.5)
Combined			
EDSS <= 3.5 and treated within 2 years	176 (31.0)	174 (30.7)	350 (30.9)
EDSS > 3.5 and treated within 2 years	48 (8.5)	49 (8.7)	97 (8.6)
EDSS <= 3.5 and not treated within 2 years	297 (52.4)	297 (52.5)	594 (52.4)
EDSS > 3.5 and not treated within 2 years	46 (8.1)	46 (8.1)	92 (8.1)
Stratification variables (derived from eCRF)			
EDSS > 3.5	95 (16.8)	92 (16.3)	187 (16.5)
EDSS <= 3.5	472 (83.2)	474 (83.7)	946 (83.5)
Treated within 2 years	213 (37.6)	211 (37.3)	424 (37.4)
Not treated within 2 years	354 (62.4)	355 (62.7)	709 (62.6)
Combined			
EDSS <= 3.5 and treated within 2 years	167 (29.5)	165 (29.2)	332 (29.3)
EDSS > 3.5 and treated within 2 years	46 (8.1)	46 (8.1)	92 (8.1)
EDSS <= 3.5 and not treated within 2 years	305 (53.8)	309 (54.6)	614 (54.2)
EDSS > 3.5 and not treated within 2 years	49 (8.6)	46 (8.1)	95 (8.4)
Discrepancies in stratification (between eCRF and randomization)			
EDSS <= 3.5 (per eCRF) but randomized to EDSS > 3.5 stratum	2 (0.4)	6 (1.1)	8 (0.7)
EDSS > 3.5 (per eCRF) but randomized to EDSS <= 3.5 stratum	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)
Not treated within 2 years (per eCRF) but randomized to treated stratum	20 (3.5)	19 (3.4)	39 (3.4)
Treated within 2 years (per eCRF) but randomized to not treated stratum	9 (1.6)	7 (1.2)	16 (1.4)

Quelle: CSR S. 1778 (67)

4.3.1.2.1.7 Protokollabweichungen und -anpassungen

4.3.1.2.1.7.1 Protokollabweichungen

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten mindestens eine Protokollabweichung. Die Protokollabweichungen waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen, und wie im CSR dargestellt, war die Per-Protocol-Analyse, die Patienten mit Protokollabweichungen vor oder bei der Randomisierung ausschloss, konsistent mit der primären Analyse. Ebenso zeigen die im CSR aufgeführten Sensitivitätsanalysen, die Patienten mit wichtigen Protokollabweichungen in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte und Entblindungspotenzial, konsistente Ergebnisse mit der primären Analyse.

In der OPTIMUM-Studie wurden alle Protokollabweichungen als wichtig oder nicht wichtig kategorisiert. Eine wichtige Protokollabweichung wurde definiert als eine Abweichung, die sich erheblich auf die Vollständigkeit, Genauigkeit und/oder Zuverlässigkeit der klinischen Studiendaten auswirkt oder die Rechte, die Sicherheit oder das Wohlbefinden eines Studienteilnehmer erheblich beeinträchtigen könnte. Im Folgenden wird eine ausführliche Übersicht und Folgenabschätzung der wichtigen Protokollabweichungen in Bezug auf die Wirksamkeitsbeurteilung und die Verblindung für die OPTIMUM-Studie vorgelegt.

Tabelle 4-16: Wichtige Protokollabweichungen (unabhängig von der Behandlungsgruppe), vollständiger Analysesatz

Kategorie (Anzahl der betroffenen Personen)	Beobachtungen/ Anpassungen/Änderungen	Einordnung
Einverständniserklärung 37 Probanden betroffen (3,3%)	• Die Mehrheit dieser gemeldeten Protokollabweichungen umfasste die verspätete Unterzeichnung neuer ICF (Informed Consent Form)-Versionen oder ICFs von Unterstudien. • In 5 Fällen wurde das Einverständnis Verfahren von einem Arzt durchgeführt, der nicht berechtigt dazu war.	• Alle gescreenten und randomisierten Probanden unterschrieben eine ICF vor der Durchführung jeglicher Studienuntersuchungen.
Allgemeine Eignung bei Studieneinschluss 71 Probanden betroffen (6,3%)	• Fehlende erforderliche Safety Beurteilung vor Randomisierung (56 Probanden) [a] • EDSS vor der Randomisierung nicht gemäß Studienprotokoll durchgeführt oder nach der Randomisierung durchgeführt (6 Probanden) [b] • MRT vor der Randomisierung nicht gemäß Studienprotokoll durchgeführt oder nach der Randomisierung durchgeführt (13 Probanden) [c]	• Die Eignung zum Studieneinschluss wurde durch alternative und/oder Beurteilungen Post-Randomisierung unterstützt/bestätigt. • Abweichungen bei der Durchführung von EDSS-Bewertungen haben keinen Einfluss auf die Eignung für den Studieneinschluss. • Die abgelehnte Sequenz in der MRT-Bildgebung zur Bestimmung des Gehirnvolumens hatte keinen Einfluss auf die Eignung. • Die Eignung von Probanden mit fehlendem Baseline-/Re-Screening-MRT wurde durch 1 bzw. 2 Schübe in den 12- bzw. 24 Monaten vor der Randomisierung bestätigt. **Schlussfolgerung:** Die Probanden wurden als für die Studienteilnahme geeignet eingestuft.
Einschlusskriterien 16 Probanden betroffen (1,4%)	• Festgelegter Ausschluss für per Protokoll Analysen: Fälle ohne aktive MS-Erkrankung (d. h. Fälle, die das entsprechende Einschlusskriterium nicht erfüllten) (5 Probanden). • Hauptsächlich Protokollabweichungen für fehlende Schwangerschaftstests oder Verhütungsmaßnahmen bei Randomisierung.	• 5 Probanden, die das Einschlusskriterium „aktive Erkrankung“ nicht erfüllten wurden aus den per Protokoll Analysen ausgeschlossen. **Schlussfolgerung:** Sicherheit des Probanden nicht gefährdet - Keine Auswirkung auf die Daten.

Ausschlusskriterien 50 Probanden betroffen (4,4%)	• Festgelegter Ausschluss für per Protokoll Analysen: Einnahme verbotener Medikation mit möglichem Einfluss auf die Wirksamkeit (3 Probanden). • Unzureichende Washout-Perioden für vorherige Behandlungen (5 Probanden). • Ausschlusskriterien bei Sicherheit und Verträglichkeit: Infektion/Infektionsrisiko (1 Proband), maligne Erkrankungen (4 Probanden), kardiovaskuläre Erkrankungen (5 Probanden), pulmonale Erkrankungen (6 Probanden), aktive oder latente Tuberkulose (7 Probanden), abnormale hämatologische Werte (14 Probanden), abnormale Leberlaborwerte (10 Probanden), Probanden, die während der Studie ein Kind zeugen wollen (1 Proband).	• 3 Probanden mit verbotener Medikation wurden aus den per Protokoll Analysen ausgeschlossen. • Die Überprüfung der Probanden, die Ausschlusskriterien bei Sicherheit und Verträglichkeit erfüllten, wurde von einem Arzt des Studiensponsors durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Sicherheit der Probanden nicht gefährdet war. Falls Sicherheitsbedenken bestanden, wurde zur Gewährleistung der Sicherheit eine Sicherheitsbeurteilung empfohlen und durchgeführt. **Schlussfolgerung:** Die Sicherheit des Probanden war nicht gefährdet - Keine Auswirkungen auf die Daten.
Verblindung 67 Patienten betroffen (5,9%)	• Mitarbeiter des Studienzentrum, die Kenntnis von Daten mit hohem oder mittlerem Entblindungspotenzial erhalten haben, die nicht mit dem Management eines klinischen Ereignisses in Zusammenhang stehen (außer Daten zu Tag 1 oder Tag der Wiederaufnahme der Behandlung mit dem Studienmedikament) (60 Probanden)[d] • Mitarbeiter des Studienzentrums, der an der klinischen Versorgung und dem Management des Probanden beteiligt ist und die Daten von Tag 1 oder Wiederaufnahme der Studie überprüft hat (2 Probanden). • Der Wirksamkeitsprüfer hatte Zugang zu für ihn gesperrten Daten oder war beteiligt an der klinischen Versorgung des Probanden (8 Probanden). • Datenweitergabe mit Entblindungspotenzial an das Studienteam des Sponsors (4 Probanden). • Die Plasmakonzentration von Teriflunomid wurde früher als 20 Wochen nach der letzten Studieneinnahme gemessen (1 Proband, der in den Ponesimod-Arm randomisiert wurde).	• Der Site-Monitor wurde angewiesen, jeden Zugriff des Studienpersonals des Zentrums auf Daten mit Entblindungspotenzial auf einem speziellen Formular zu melden. Alle Fälle wurden vom Studienteam überprüft und in ein Entblindungspotenzial von hohem, mittlerem oder geringem Risiko eingestuft. Entsprechende Protokollabweichungen wurden als Teil dieser Überprüfung zugeordnet. • Das Entblindungspotenzial durch Daten zu Lymphozyten- und/oder Leukozytenzahl wurde durch den ausgeprägten und anhaltenden Lymphozytenabfall, der durch S1P-Rezeptormodulatoren einschließlich Ponesimod induziert wird, als moderat bewertet. Daher wurden die Daten für das Personal der Studienzentrum und das Studienteam des Sponsors verblindet. In Anbetracht der Variabilität der Lymphozyten- bzw. weißen Blutkörperchen und eines ca. 15%igen durch Teriflunomid induzierten Abfalls der Lymphozyten- und/oder Leukozytenzahl war es unwahrscheinlich, dass der Zugang zu isolierten

		Lymphozyten- bzw. Leukozytenwerten einen Rückschluss auf die Behandlungszuordnung zulassen. • In 3 Fällen wurde der Inhalt von zerbrochenen Kapseln der Studienbehandlung sichtbar. Es wurden jedoch keine Informationen über den Inhalt (Placebo für Ponesimod/Teriflunomid) der Kapseln bekannt. • In 8 Fällen war der unabhängige Wirksamkeitsbeurteiler in die klinische Versorgung involviert, meist aufgrund begrenzter Ressourcen. Dies könnte sich auf die EDSS-Bewertungen ausgewirkt haben, da der Wirksamkeitsbeurteiler möglicherweise Kenntnis von bestimmten unerwünschten Ereignissen mit Entblindungspotenzial hatte. • Tag-1-Daten mit mäßigem Entblindungspotenzial wurden in zwei Fällen von Mitarbeitern des Studienzentrums mit überprüft, die diese Daten nicht hätten einsehen dürfen. • Das Studienteam des Sponsors hatte in vier Fällen Zugang zu Daten mit Entblindungspotenzial. **Schlussfolgerung:** Abweichungen von den wichtigen im Protokoll festgelegten Maßnahmen der funktionellen Verblindung wurden systematisch gemeldet und in der Datenbank als Protokollabweichungen dokumentiert. In Anbetracht der obigen Überlegungen gefährden diese Protokollabweichungen nicht die Gesamtintegrität der Studie.
Wirksamkeit/Endpunkte (nach Randomisierung) 58 Probanden betroffen (5,1%)	• Keine EDSS-Bewertung zur Bestätigung eines Schubs durchgeführt (insgesamt 19 Probanden; Ponesimod: 5; Teriflunomid: 14) • EDSS-Bewertung, die nicht gemäß Studienprotokoll durchgeführt wurde (Auswirkung auf die Validität des EDSS-Scores) (insgesamt 9 Probanden; Ponesimod: 5; Teriflunomid: 4) • EDSS-Bewertung für unbestätigten Schub, die nach Behandlungsbeginn mit Steroiden oder > 7 Tage nach	• Die nicht protokollgemäße Durchführung der EDSS-Bewertung kann die Bestätigung eines Krankheitsschubs beeinträchtigen. Eine ergänzende Analyse wurde unter Verwendung aller Schübe (bestätigt und unbestätigt) durchgeführt. Die Ergebnisse stimmten mit der Hauptanalyse für die bestätigten Schübe überein. • Das Ungleichgewicht von 20 (3,5%) bzw. 38 (6,7%) Probanden im Ponesimod- und Teriflunomid-Arm steht im

	Auftreten der Symptome durchgeführt wurde (insgesamt 33 Probanden; Ponesimod: 12; Teriflunomid: 21).	Einklang mit dem höheren Auftreten von Schüben im Teriflunomid-Arm. **Schlussfolgerung:** Es ergaben sich keine Auswirkungen auf die Validität der EDSS-Daten.
Wirksamkeit/ Endpunkte (nach Behandlungsende) 79 Probanden betroffen (7,0%)	• Die Untersuchungstermine nach Therapieende wurde nicht wie geplant für Probanden durchgeführt, welche die Studienbehandlung vorzeitig abbrachen (12 Probanden) oder welche die 108-wöchige Behandlung gemäß Studienprotokoll abgeschlossen hatten (7 Probanden). • MRT Untersuchung zum Behandlungsendes wurde nicht gemäß Studienprotokoll durchgeführt (18 Probanden). • Nachuntersuchung wurde nicht durchgeführt (49 Probanden).	• Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Imputationsmethoden für fehlende Daten stimmten mit der Hauptanalyse überein. **Schlussfolgerung:** Kein Einfluss auf die Validität der erhobenen Daten.
EDSS Erhebung (jederzeit während der Studie) 29 Probanden betroffen (2,6%)	• EDSS-Bewertung, die von nicht qualifiziertem, nicht geschultem, nicht zertifiziertem oder rezertifiziertem Personal durchgeführt wird (29 Probanden).	• Die Site Monitors überprüften regelmäßig die Gültigkeit der Neurostatus® -Zertifizierung, die alle 2 Jahre für den Arzt, der die EDSS-Bewertungen durchführte, wiederholt werden sollte. Wenn die Zertifizierung fehlte, wurden die Ärzte angehalten, sie so schnell wie möglich zu vervollständigen.
Schwangerschaft und Empfängnisverhütung 14 Probanden betroffen (1,3%)	• Verhütungsvorschriften für Frauen im gebärfähigen Alter nicht eingehalten (10 Probanden). • Die Partnerin des männlichen Teilnehmers erklärt sich nicht bereit, zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden, wie im Studienprotokoll beschrieben (3 Probanden). • Verspätete Meldung einer Schwangerschaft (1 Proband).	• Die Prüfzentren wurden kontaktiert, um fehlende oder unvollständige Verhütungsmaßnahmen sofort umzusetzen. • Bei 10 Fällen wurde die Studienbehandlung auf Anweisung des Protokolls aufgrund von Schwangerschaft sofort abgebrochen, darunter 3 Fälle, die eine Schwangerschaft des Partners betrafen. **Schlussfolgerung:** Sicherheit des Probanden nicht gefährdet - Keine Auswirkung auf anfallende Daten.
Sicherheit 331 Probanden betroffen (29,2%)	• Ausschluss aus per Protokoll Analyseset: Verabreichung von verbotenen Medikamenten mit möglichem Einfluss auf die Wirksamkeit während des Behandlungszeitraums (bis zu 26 Probanden).	• Datenpunkte von bis zu 26 Probanden, die nach der Verabreichung von verbotenen Medikamenten mit potenziellem Einfluss auf die Wirksamkeit gesammelt

	• Wiederholte und aufeinanderfolgende versäumte Sicherheitsbeurteilungen (195 Probanden)[e]. • Verabreichung von verbotenen Medikamenten oder Verfahren mit Sicherheitsbedenken während des Behandlungszeitraums (z. B. QT-verlängernde Medikamente, Lebendimpfstoff, Plasmaaustausch, B-Blocker, Aktivkohle (bis zu 43 Probanden). • Keine kardiale Überwachung nach Behandlungsunterbrechung > 3 Tage (9 Probanden). • Vorzeitige Entlassung aus der kardialen Überwachung nach der ersten Dosis oder Wiedereinleitung (18 Probanden). • Nicht durchgeführte Wiederholungstests für Leberfunktion (24 Probanden) oder Spirometrie (39 Probanden). • Späte Meldung von SAE an die Arzneimittelsicherheit (10 Probanden). • Andere Sicherheitsbedenken (bis zu 6 Probanden).	wurden, wurden aus der per Protokoll Analyse ausgeschlossen. • Die 195 Probanden mit fehlenden Sicherheitsbewertungen waren in beiden Behandlungsgruppen in ähnlichem Verhältnis vertreten (Ponesimod: 101; Teriflunomid: 94). Die fehlenden Daten sind auf verschiedene Beurteilungen verteilt und der Anteil der Probanden mit wiederholt und aufeinanderfolgenden fehlenden Sicherheitsbeurteilungen beträgt < 10% der randomisierten Probanden für jede Beurteilung. Es ist daher nicht zu erwarten, dass fehlende Daten aufgrund nicht durchgeführter Beurteilungen einen signifikanten Einfluss auf die Sicherheitsergebnisse hatten. • Verbotene Medikamente/Prozeduren wurden im Rahmen des zentralisierten Monitorings erkannt. Es wurden Rückfragen gestellt, um Daten zu bestätigen/zu verdeutlichen und/oder zusätzliche Informationen zu sammeln. Die Bedenken wurden mit den jeweiligen Studienzentren besprochen. • Alle SAEs wurden an die Arzneimittelsicherheit gemeldet und nachverfolgt. • Es wurden Rückfragen an alle Studienzentren gestellt mit Abweichungen der kardialen Überwachung bei der Erstdosis/Wiedereinleitung, um damit zusammenhängende bzw. resultierende unerwünschte Ereignisse zu melden (falls vorhanden). **Schlussfolgerung:** Die Sicherheit der Probanden war nicht gefährdet - Keine Auswirkung auf die Daten.
Studientherapie 41 Probanden betroffen (3,7%)	• Ausschluss aus per Protokoll Analyseset: 2 Fälle, in denen Probanden die nicht zugewiesene Behandlung aufgrund einer falschen Kit-Zuweisung für > 14 Tage erhalten haben. • Fälle von nicht zugewiesener Behandlung, die aufgrund falscher Kit-Zuweisung (insgesamt 9, einschließlich der 2 oben genannten).	• 2 Probanden, die ca. 3 Monate lang eine falsche Behandlung erhielten, wurden aus dem Datensatz für die per Protokoll Analyse ausgeschlossen. • Keine Auswirkung durch Behandlung aus nicht zugewiesenen Kits, aber mit zugewiesener Behandlung.

	• Fälle, in denen das Studienmedikament aus einem nicht zugewiesenen Kit entnommen wurde, aber mit der zugewiesenen Behandlung (6 Probanden). • Fälle von mangelnder Compliance während der Auftitrierungsphase (z. B. Medikamentenunterbrechung > 1 Tag ohne erneute Einnahme, Medikamenteneinnahme nicht in der richtigen Reihenfolge) (24 Probanden). • Studienmedikament verabreicht, aber Datum/Uhrzeit der ersten Dosis lag vor dem Datum/Uhrzeit der Randomisierung (3 Fälle mit technischen Problemen und/oder fehlerhafter Dokumentation, die eine automatische Protokollabweichung auslösten).	• Unwahrscheinlicher Einfluss von Nichteinhaltung der Studienmedikation während der Auftitrierungsphase auf die Wirksamkeitsergebnisse. • Alle Probanden wurden im IVRS-System vor der ersten Einnahme des Studienmedikaments randomisiert. **Schlussfolgerung:** Die Sicherheit der Probanden ist nicht gefährdet. Keine Auswirkung auf die gewonnenen Daten.

a: Zu den fehlenden Untersuchungen zum Zeitpunkt der Randomisierung gehörten Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests (n=30), Tuberkulosetest nicht durchgeführt oder beim 1. Screening durchgeführt, aber beim 2. Screening fehlend (n=10), Besuch optische Kohärenztomographie (n=5), Spirometrie (n=2), EKG bei Besuch 1und 2 fehlt, aber Besuch 3 Prä-Randomisierungs-EKG durchgeführt (n=1). In 2 Fällen wurde die zentrale Qualitätseinstufung der Spirometrie, die zum Studienstartzeitpunkt (Baseline) durchgeführt wurde, als nicht akzeptabel bewertet (was allerdings per se nicht als Voraussetzung für die Eignungsbewertung definiert war). Andere Abweichungen, die keinen Einfluss auf die Studienteilnahme hatten: In 5 Fällen wurde der Blutdruck vor der Dosierung nach der ersten Dosierung gemessen. In 2 Fällen wurde die 2. Blutdruckmessung nach der Dosis durchgeführt. In 2 Fällen wurde die Randomisierung mit dem interaktiven Response Technology System versehentlich bei Besuch 2 durchgeführt. In 1 Fall ruhte die Testperson nur 2 Minuten statt 5 Minuten vor der Blutdruckmessung.
b: Proband wurde nicht angewiesen, nicht über unerwünschte Ereignisse mit dem Wirksamkeitsbeurteiler zu besprechen (n=2). Verfahrensabweichungen haben keinen Einfluss auf die Validität der EDSS-Bewertung (n=4).
c: MRT-Volumensequenz durch zentrale Ablesung abgelehnt (n=8), MRT beim ersten Screening durchgeführt, aber beim zweiten Screening fehlend (n=1), fehlendes Baseline-MRT (n=4).
d: 57 Fälle, in denen das Personal vor Ort Zugang zu einem Bericht mit Lymphozyten- und/oder Leukozytenzählung hatte. In den meisten Fällen betraf das nur Einzelfälle; z. B. Werte, die im Entlassungsbrief sichtbar sind, externer Krankenhausaufenthaltsbericht, falsche Beschriftung der an das Zentrallabor gesendeten Proben. 3 Fälle von zerbrochenen Studienbehandlungskapseln.
E: Fehlende Beurteilungen umfassen die elektronische Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) (ca. 35%), Blutlabor (ca. 35%), Spirometrie (ca. 25%), EKG (ca. 7%), Ophthalmologie (7%), Urinanalyse (ca. 7%)

Abkürzungen: CSR: Clinical Study Report; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EKG: Elektrokardiogramm; IVRS: Interaktiven Voice Response System; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; S1P: Sphingosin-1-Phosphat

Quelle: CSR (67)

Die vorgelegten Klarstellungen (vergleiche Tabelle 4-16) und die zusätzlichen im CSR präsentierten Analysen bieten eine ausreichende Sicherheit der Studienintegrität und der Validität der Ergebnisse. Auch die EMA kommt zu dem Ergebnis, dass wichtige Protokollabweichungen in Bezug auf Wirksamkeit/Endpunkte und Verblindung keinen Einfluss auf die Gesamtaussagen der Studie haben (68).

4.3.1.2.1.7.2 Protokollanpassungen

Im Studienverlauf gab es insgesamt sechs Protokollanpassungen und drei Amendments. Im Folgenden werden die relevantesten Anpassungen dargestellt und eingeordnet.

Einführung eC-SSRS

In Protokoll Amendment 2 (Protokollversion 3, 16.07.2015) wurde ergänzt, dass beginnend mit Baseline jährlich (insgesamt also zu Baseline, zu Woche 60 und bei Behandlungsende) die elektronische selbstbewertete Version des eC-SSRS erhoben wird, da Multiple Sklerose mit erhöhtem Suizidrisiko einhergeht. Diese Ergänzung des eC-SSRS wurde vorgenommen, um den Kommentaren Rechnung zu tragen, die nach der Überprüfung im Rahmen der Freiwilligen Harmonisierung bei der Einreichung von Genehmigungsanträgen für klinische Prüfungen in der EU eingegangen sind. Der eC-SSRS wurde drei Monate nach Einschluss des ersten Patienten in die Studie eingeführt und wird unter den sicherheits- und verträglichkeitsrelevanten Endpunkten ausgewertet. Im Ponesimod-Arm haben 473 Probanden den Fragebogen vor Behandlungsbeginn ausgefüllt (84%), im Teriflunomid-Arm 479 Probanden (85%). Die Betrachtung der Ergebnisse für den Endpunkt eC-SSRS kann für beide Studienarme herangezogen werden, da ca. 85% der Patienten zu Baseline den Fragebogen ausgefüllt haben.

Meldung und Bestätigung von Schüben

Weiterhin wurde im Protokoll Amendment 3 (5. Februar 2016) die schrittweise Meldung und Bestätigung von Schüben präzisiert, wodurch auch die Rolle des behandelnden Neurologen und des Wirksamkeitsbeurteilers bei der EDSS- und Functional Systems (FS)-Bewertung klargestellt wurde.

Die FDA hat das Studienprotokoll der POINT-Studie Protokoll geprüft (Clinical Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Placebo in Subjects With Active Relapsing Multiple Sclerosis Who Are Treated With Dimethyl Fumarate (Tecfidera®) (POINT) (70)), da diese Studie im Rahmen eines "Special Protocol Assessment (SPA)" bei der FDA eingereicht wurde (Hinweis: Das OPTIMUM-Protokoll wurde in den USA nicht im Rahmen des "SPA" geprüft). Während des SPAs hatte die FDA gefordert, dass der Sponsor der Studien die Erhebung der Schubdaten im POINT-Protokoll und auch im OPTIMUM-Protokoll anpassen sollte. Diese Änderungen wurden nicht durch Protokollabweichungen hinsichtlich der Rollen des behandelnden Neurologen und des Wirksamkeitsbeurteilers während der Studie ausgelöst, sondern erfolgten auf Wunsch der FDA als ein genereller Schritt, alle Firmen im MS-Bereich aufzufordern, in transparenter und nachverfolgbarer Weise Schübe zu erfassen und zu

bestätigen. Aus Sicht der FDA waren die MS-Schubbeurteilung in früheren Studien nicht klar und eindeutig nachvollziehbar (71, 72).

Diese Klarstellung änderte nichts an den Anforderungen zur Verblindung für den behandelnden Neurologen und den Wirksamkeitsbeurteiler. Die für diese beiden Rollen geltenden Regeln der Verblindung waren bereits in den Protokollversionen 1, 2 und 3 vollständig festgelegt.

Diese Protokollanpassung erfolgte ca. ein Jahr nach dem Einschluss des ersten Patienten in die OPTIMUM-Studie (27. April 2015) und beinhaltet im Wesentlichen,

- Dass die Patienten regelmäßig zu festen Terminen (vor Ort oder auch telefonisch) **vom Studienzentrum aktiv angesprochen** werden, ob neue oder sich verschlechternde Symptome aufgetreten sind
- Dass bei telefonisch gemeldetem Schubverdacht (bei geplanten und ungeplanten Telefongesprächen) zuerst **ein Telefoninterview zur Schubbeurteilung durchgeführt** wird, bevor der Patient zur Untersuchung im Studienzentrum einbestellt wird.

Die Patienten werden somit fortan zum einen zwischen den geplanten Untersuchungsterminen in regelmäßigen Abständen (jeweils 6 Wochen (+/- 7 Tage) nach dem letzten Besuch zwischen den 12-wöchigen Untersuchungsterminen) durch das Studienzentrum telefonisch kontaktiert. Dabei wurden die Patienten proaktiv nach neuen oder sich verschlimmernden neurologischen Symptomen gefragt. Sollten während dieser Telefonkontakte Hinweise auf einen neuen Schub festgestellt werden, so wird zusätzlich ein telefonischer Fragebogen zur Schubbeurteilung ausgefüllt. Dieser telefonische Fragebogen wird auch abgefragt, wenn sich ein Patient außerplanmäßig telefonisch meldet, weil er neue oder sich verschlechternde neurologische Symptome festgestellt hat. Bei jedem Untersuchungstermin werden die Patienten zusätzlich daran erinnert, sich beim Auftreten solcher Symptome sofort an ihren Prüfarzt / behandelnden Neurologen zu wenden. Führt diese telefonische Befragung zur Verhärtung eines Schubverdachts, erfolgt ein unplanmäßiger Untersuchungstermin zur Bestätigung des Schubs. Des Weiteren wurden die Patienten zu jedem Untersuchungstermin, ob geplant oder ungeplant, unter Verwendung eines speziellen Fragebogens zur Schubbeurteilung befragt, ob seit dem letzten Untersuchungstermin ein Schub aufgetreten ist. Basierend auf der Befragung und Untersuchung bestimmt der Prüfarzt / behandelnde Neurologe, ob die Symptome wahrscheinlich auf einen Schub zurückzuführen sind (d. h. alle Elemente aus der Schubdefinition in Abschnitt 6.1.1 des Protokolls wurden verifiziert und in Ermangelung einer anderen, besseren Erklärung für die Symptome des Probanden), wird der Proband an den Wirksamkeitsbeurteiler für eine EDSS-Beurteilung überwiesen (vergleiche Abbildung 4-5).

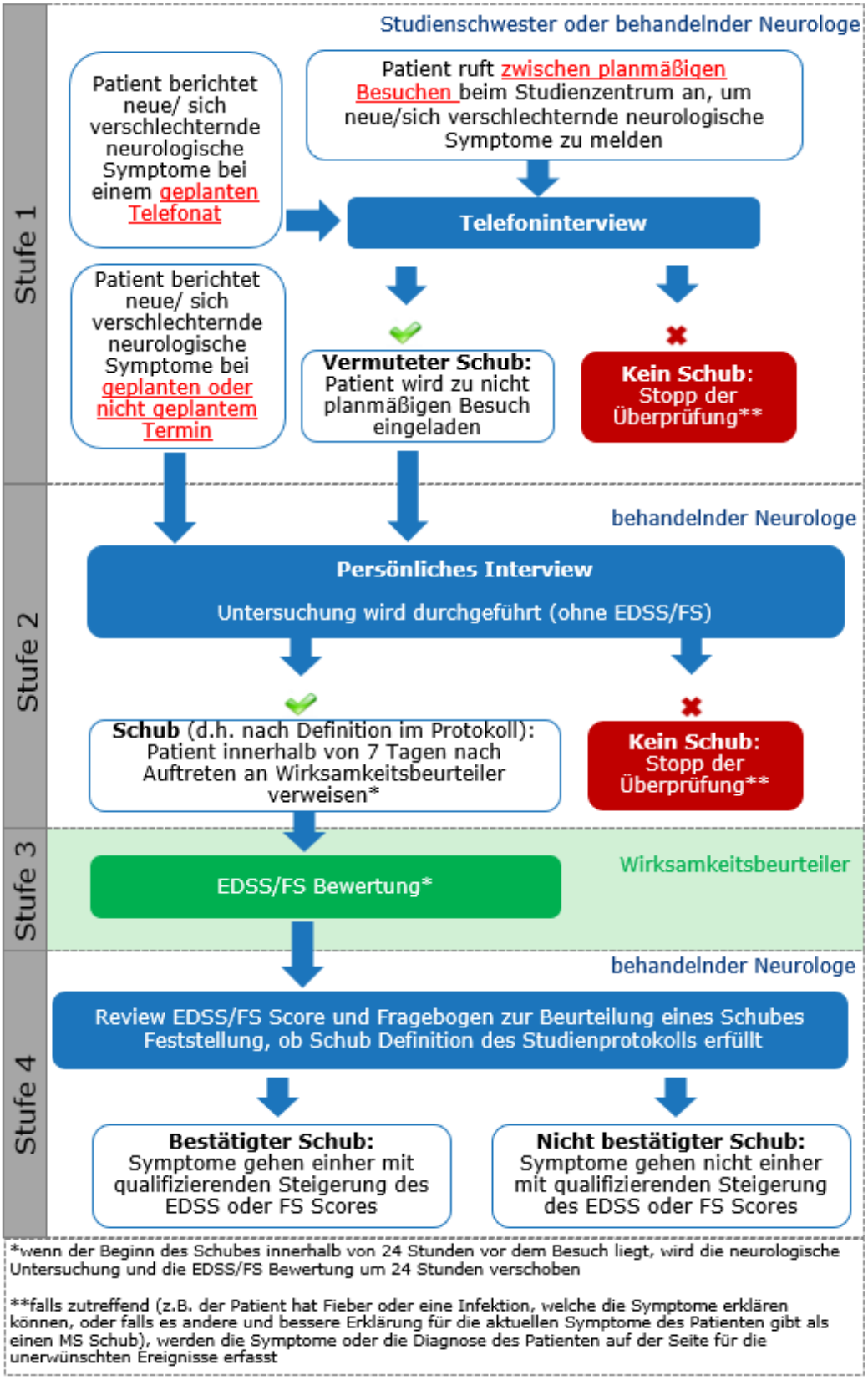


Abbildung 4-5: Assessment zur Erkennung und Bestätigung eines MS Krankheitsschubs
Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; FS: Functional Systems; MS: Multiple Sklerose
Quelle: (12)

Die Protokollanpassung zu Version 4 führt somit dazu, dass durch das Studienzentrum das Auftreten von neuen oder sich verschlechternden neurologischen Symptome proaktiver abgefragt wird und bei Auftreten solcher Symptome eine telefonische Befragung einer Untersuchung im Studienzentrum vorgeschaltet ist. Grundsätzlich führte die Protokollanpassung zu einer standardisierten qualitativ verbesserten Detektion von Schüben. Die Kriterien und Voraussetzungen zur Erhebung und Bewertung von Schüben waren für beide Studienarme dieselben und erfolgten in beiden Studienarmen verblindet.

Zum Zeitpunkt der Protokollanpassung für die Meldung und Bestätigung von Schüben lief die Patientenrekrutierung in der OPTIMUM-Studie bereits seit ca. zehn Monaten. Insgesamt wurden bis zum Zeitpunkt der Protokollversion 4 in den Behandlungsarm mit Ponesimod 336 von 567 und in den Behandlungsarm mit Teriflunomid 328 von 566 Patienten eingeschlossen. Jedoch verbachten die Patienten durchschnittlich weniger als 10% der gesamten Studienzeit unter den Protokollversionen 1-3. Insgesamt betrug die verbrachte Zeit der Patienten in der OPTIMUM 1,99 Jahre (Ponesimod: 1,97 Jahre vs. Teriflunomid: 2,01 Jahre), davon unter Protokollversion 1-3 lediglich 0,18 Jahre in jedem Studienarm. Unter Protokollversion 4 verbrachten die Patienten durchschnittlich 1,81 Jahre (Ponesimod: 1,80 Jahre vs. Teriflunomid: 1,82 Jahre) (67).

Tabelle 4-17: Zeit in der Studie - insgesamt und vor/nach Protokollversion 4

	Ponesimod 20 mg N=567 n (%)	Teriflunomide 14 mg N=566 n (%)	Total N=1133 n (%)
Subjects randomized under protocol version 1-3	336 (59.3)	328 (58.0)	664 (58.6)
Subjects randomized under protocol version 4-7	231 (40.7)	238 (42.0)	469 (41.4)
Overall time in study(a) (years)			
n	567	566	1133
Mean	1.97	2.01	1.99
Standard deviation	0.476	0.415	0.447
Median	2.12	2.12	2.12
Q1 , Q3	2.11 , 2.14	2.11 , 2.13	2.11 , 2.14
Min , Max	0.0 , 3.0	0.0 , 3.2	0.0 , 3.2
Time in study(a) on protocol version 1-3 (years)			
n	567	566	1133
Mean	0.18	0.18	0.18
Standard deviation	0.214	0.231	0.223
Median	0.11	0.11	0.11
Q1 , Q3	0.00 , 0.31	0.00 , 0.30	0.00 , 0.31
Min , Max	0.0 , 1.4	0.0 , 1.7	0.0 , 1.7
Time in study(a) on protocol version 4-7(years)			
n	567	566	1133
Mean	1.80	1.82	1.81
Standard deviation	0.497	0.453	0.475
Median	1.95	1.94	1.94
Q1 , Q3	1.69 , 2.12	1.70 , 2.11	1.70 , 2.12
Min , Max	0.0 , 2.8	0.0 , 3.0	0.0 , 3.0
Cumulative time in study (years)			
Overall, sum	1118.6	1136.9	2255.5
Under protocol version 1-3, sum (%)	100.4 (9.0)	104.7 (9.2)	205.1 (9.1)
Under protocol version 4-7, sum (%)	1018.2 (91.0)	1032.2 (90.8)	2050.4 (90.9)

Quelle: CSR S. 1053 (67)

Mit der Protokollanpassung fand eine qualitative Verbesserung für die standardisierte Erhebung der Schübe und damit den primären Endpunkt früh Eingang in die Studie. Grundsätzlich erfolgte die Meldung und Bestätigung der Schübe für beide Arme gleich und in verblindeter Form. Zudem erfolgte die Anpassung zur Meldung und Bestätigung der Schübe keinesfalls ergebnisgesteuert, sondern auf Wunsch der FDA-Behörde. Weder die FDA noch die EMA stellen die Aussagesicherheit der Endpunkte zu den Krankheitsschüben grundsätzlich in Frage. Im 180 Tage Assessment Report der Zulassung geht ebenfalls hervor, dass die EMA aufgrund der im CSR vorliegenden Sensitivitätsanalysen mit Probanden, die unter den Protokollversionen 1-3 randomisiert wurden, im Vergleich zu Probanden, die unter Protokollversion 4 oder später randomisiert wurden, keinen Hinweis auf einen unterschiedlichen Behandlungseffekt sieht (68).

Trotz der sehr umfassenden Modifikationen der Protokollanpassungen von Version 3 zu Version 4 können die gezeigten Ergebnisse der OPTIMUM-Studie für die gesamte Studienpopulation unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Gründe (uneingeschränkt) herangezogen werden.

MACE Bewertung

Ebenfalls wurde im Protokoll Amendment 3 (5. Februar 2016) eingeführt, dass MACE von einem MACE-Entscheidungsgremium bewertet werden. Die bis zu diesem Zeitpunkt aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurden hinsichtlich der MACE-Erhebung retrospektiv aus den Studienunterlagen des eCRF durch das Gremium analysiert. Insgesamt gab es im Ponesimod-Arm keine dieser unerwünschten Ereignisse, im Teriflunomid-Arm traten drei Fälle auf.

4.3.1.2.1.8 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird anhand der in der Dossiervorlage genannten Kriterien Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere dargestellt. Zur Überprüfung der Plausibilität einer Übertragbarkeit wurden die entsprechenden Patientencharakteristika der Studie mit Registerdaten von MS-Patienten verglichen, die für den deutschen Versorgungskontext verfügbar sind. Der Vergleich von Studien- und Registerdaten zeigt, dass die Studienpopulation zu Studienbeginn im Hinblick auf diese demografischen Merkmale übertragbar ist (73). Das Durchschnittsalter der Patienten ist in der OPTIMUM zwar etwas geringer als von Weih et al. für das NTD-Register beschrieben, allerdings durch das Einschlusskriterium „maximal 55 Jahre“ auch beschränkt worden. Zusätzlich ist ein Großteil der Patienten in der OPTIMUM-Studie in europäischen Zentren rekrutiert.

Insgesamt gibt es keine Hinweise auf signifikante Abweichungen der Patientenpopulationen vom deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
OPTIMUM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

OPTIMUM – Studie

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines von der Firma Almac Clinical Technologies bereitgestellten Interaktiven Voice Response Systems (IVRS). Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste am Tag 1 im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme mit Ponesimod 20 mg oder Teriflunomid 14 mg randomisiert. Die Randomisierung war balanciert, indem permutierte Blöcke mit 6 Patienten pro Block verwendet wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach MS-modifizierender Behandlung in den letzten zwei Jahren vor Randomisierung (ja, nein) und Baseline-EDSS-Wert ($\leq 3{,}5$, $> 3{,}5$). Den Patienten wurden bei Randomisierung Randomisierungs-Nummern zugewiesen.

Die Geheimhaltung war gewährleistet, da die Randomisierungsliste von einem unabhängigen Auftragsforschungsinstitut (Clinical Research Organisation, CRO) erstellt (ALMAC Clinical technologies) und streng vertraulich behandelt wurde.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation, während der Auftitration eine Placebobehandlung (Double-Dummy-Gabe), die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ponesimod- bzw. der Teriflunomid-Behandlung entsprach. In der Erhaltungsphase erhielten alle Patienten Kapseln, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz nicht zu unterscheiden waren. Um die Verblindung des

Studienpersonals zu gewährleisten, müssen kardiovaskuläre Ereignisse, die als unerwünschte Ereignisse eingestuft werden, vom Erstdosis-Administrator in einem separaten eCRF festgehalten werden. Der Erstdosis-Administrator musste sicherstellen, dass das verblindete Studienpersonal, das in die klinische Versorgung und das Management der Patienten involviert war, keinen Zugang zu Blutdruck- oder Elektrokardiogramm (EKG)-Berichten erhielt, die unmittelbar nach der Verabreichung der Studienmedikation an Tag 1 bzw. am Tag der Wiederaufnahme der Studienbehandlung angefertigt wurden. Sofern hier auffällige Befunde auftraten, die aus Sicht des Erstdosis-Administrators den Kriterien eines unerwünschten Ereignisses entsprachen, welche aber zum Zeitpunkt der Entlassung des Patienten aus der kardialen Überwachung der Erstdosis bereits abgeklungen waren, so mussten diese durch den Erstdosis-Administrator bzw. seinem Delegierten in einem separaten eCRF erfasst werden. Diese unerwünschten Ereignisse waren für das verblindete Studienpersonal am Studienzentrum nicht sichtbar. Sofern das unerwünschte Ereignis nach Beendigung der kardialen Überwachung der Erstdosis nicht abgeklungen war, musste der Erstdosis-Administrator den Prüfarzt / behandelnden Neurologen darüber in Kenntnis setzen und dieser musste das unerwünschte Ereignis im eCRF dokumentieren. Gleiches galt für unerwünschte Ereignis, die an Tag 1 bzw. am Tag der Wiederaufnahme der Studienmedikation auftraten und zum Therapieabbruch führten.

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential der OPTIMUM-Studie ist somit als niedrig einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität*	Morbidität[a]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität[b]	Sicherheit und Verträglichkeit[c]
OPTIMUM	ja	ja	ja	ja

* Die Mortalität wird nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden.

a: beinhaltet folgende Endpunkte:

- **Krankheitsschübe**
- **Behinderungsprogression gemessen mittels: EDSS, MSFC, SDMT**
- **Fatigue gemessen mittels: FSIQ, PGI-S**
- **Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von MS (WPAI:MS)**
- **Läsionslast im MRT**

b: beinhaltet folgende Endpunkte:

- **SF-36**

c: beinhaltet folgende Endpunkte:

- **Jegliche unerwünschten Ereignisse**
- **Schwere unerwünschte Ereignisse**
- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**
- **Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen**
- **Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen**
- **Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**
- **Spezifische unerwünschte Ereignisse**

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; Gd: Gadolinium; MACE: Major adverse cardiovascular events; MCS: Mental Component Summary; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; PASAT: Paced Serial Addition Test; PCS: Physical Component Summary; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RMS: schubförmige Multiple Sklerose; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; T25FW: Timed 25-Foot Walk (zeitgesteuerter 25-Fuß-Gehtest); UE: Unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work productivity and activity impairment

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind 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.

4.3.1.3.1.1 Morbidität - Krankheitsschübe

Tabelle 4-20: Operationalisierung von *Krankheitsschüben*

Studie	Operationalisierung
OPTIMUM	Jährliche Schubrate: Die jährliche Schubrate bis Studienende wurde auf Basis der bestätigten Schübe durch den behandelnden Neurologen bezogen auf die Zeit unter Risiko (angegeben in Personenjahren) ausgewertet. Für Probanden, die die Studie wie geplant abschließen, liegt das Studienende bei 108 Wochen (+/- 7 Tage) nach Randomisierung. Alle bestätigten Krankheitsschübe von Randomisierung bis zum Studienende werden in die Analyse einbezogen. Ein Krankheitsschub ist definiert als neue, sich verschlimmernde oder wiederkehrende neurologische Symptome, die mindestens 30 Tage nach dem Auftreten eines vorangegangenen Schubs auftreten und mindestens 24 Stunden andauern, ohne dass Fieber oder eine Infektion vorliegt. Neue, sich verschlimmernde oder wiederkehrende neurologische Symptome wurden vom behandelnden Neurologen bewertet und als Ereignis betrachtet, wenn alle der obigen Definition entsprechenden Kriterien verifiziert wurden und keine andere bzw. bessere Erklärung der Symptome vorliegt. Ein Krankheitsschub wird vom behandelnden Neurologen nur dann als bestätigt angesehen, wenn die Symptome des Probanden von einem Anstieg im EDSS-Scores begleitet werden, der mit den Symptomen des Probanden übereinstimmt, gegenüber einer vorherigen klinisch stabilen EDSS-Bewertung (d. h., mindestens 30 Tage nach dem Auftreten eines vorherigen Schubs), die vom Wirksamkeitsbeurteiler ermittelt wurde und mit den folgenden Punkten übereinstimmt: - Ein Anstieg von mindestens einer halben Stufe (0,5 Punkte; es sei denn, EDSS war zuvor bei 0, dann ist ein Anstieg von mindestens einer Stufe/1,0 Punkt erforderlich) oder - Eine Erhöhung von mindestens 1,0 Punkten in mindestens zwei funktionellen Systemen, oder - Ein Anstieg von mindestens 2,0 Punkten in mindestens einem funktionnellem System (außer Blase/Darm und zerebrales Nervensystem). Für die statistische Analyse eines bestätigten Krankheitsschubs werden die folgenden Punkte berücksichtigt: • Dauer der Beobachtung, ausgedrückt in Jahren, definiert als: (Studienende – Datum der Randomisierung + 1 Tag) / 365,25 Tage • Schubdauer ausgedrückt in Tagen, definiert als: Datum Schubende – Datum Schubstart + 1 Tag • Krankheitsschübe mit fehlendem Startdatum werden für die Analyse als am Randomisierungsdatum bestartet betrachtet. • Die Raten berechnen sich über die kumulierte Anzahl der Schübe durch die kumulierte Anzahl an Personenjahren in der Studie durch die Studiendauer Die Krankheitsschübe werden anhand folgender Endpunkte ausgewertet:

	• Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende • Zeit bis zum ersten Schub, der zur Hospitalisierung führt bis Studienende • Jährliche Schubrate bis Studienende • Jährliche Schubrate bis Woche 12 • Jährliche Schubrate bis Woche 60 • Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende • Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende • Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60 • Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende Die Erhebung von Krankheitsschüben erfolgt über die gesamte Studienlaufzeit unabhängig von geplanten Erhebungszeitpunkten durch Studienbesuche bzw. Telefonkontakte. **Die Analysen werden auf Grundlage der ITT Population durchgeführt.**
Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat	

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 *Krankheitsschübe* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPTIMUM	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt *Krankheitsschübe* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, die Untersucher als auch die Datenerheber verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan,

Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Krankheitsschübe* ist somit als niedrig einzustufen.

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: Morbidität – Krankheitsschübe aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**HR [95%-KI] p-Wert [c]**
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende				
166/567 (29,3%)	NA [NA; NA]	223/566 (39,4%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,61; 0,92] p=0,0052
Zeit bis zum ersten Schub, der zur Hospitalisierung führt bis Studienende				
1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	5/566 (0,9%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,02; 1,77] p=0,1496

a: ITT-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); RCT: Randomised Controlled Trial
Quelle: (74)

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende - OPTIMUM:
Bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende* zeigen sich im Ponesimod-Arm 166 Ereignisse (29,3%) und im Teriflunomid-Arm 223 Ereignisse (39,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Ponesimod-Armes (HR: 0,75 [0,61; 0,92]; p = 0,0052).

Zeit bis zum ersten Schub, der zur Hospitalisierung führt bis Studienende - OPTIMUM:
Bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Schub, der zur Hospitalisierung führt*, bis Studienende zeigen sich im Ponesimod-Arm 1 Ereignis (0,2%) und im Teriflunomid-Arm 5 Ereignisse (0,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,21 [0,02; 1,77]; p = 0,1496).

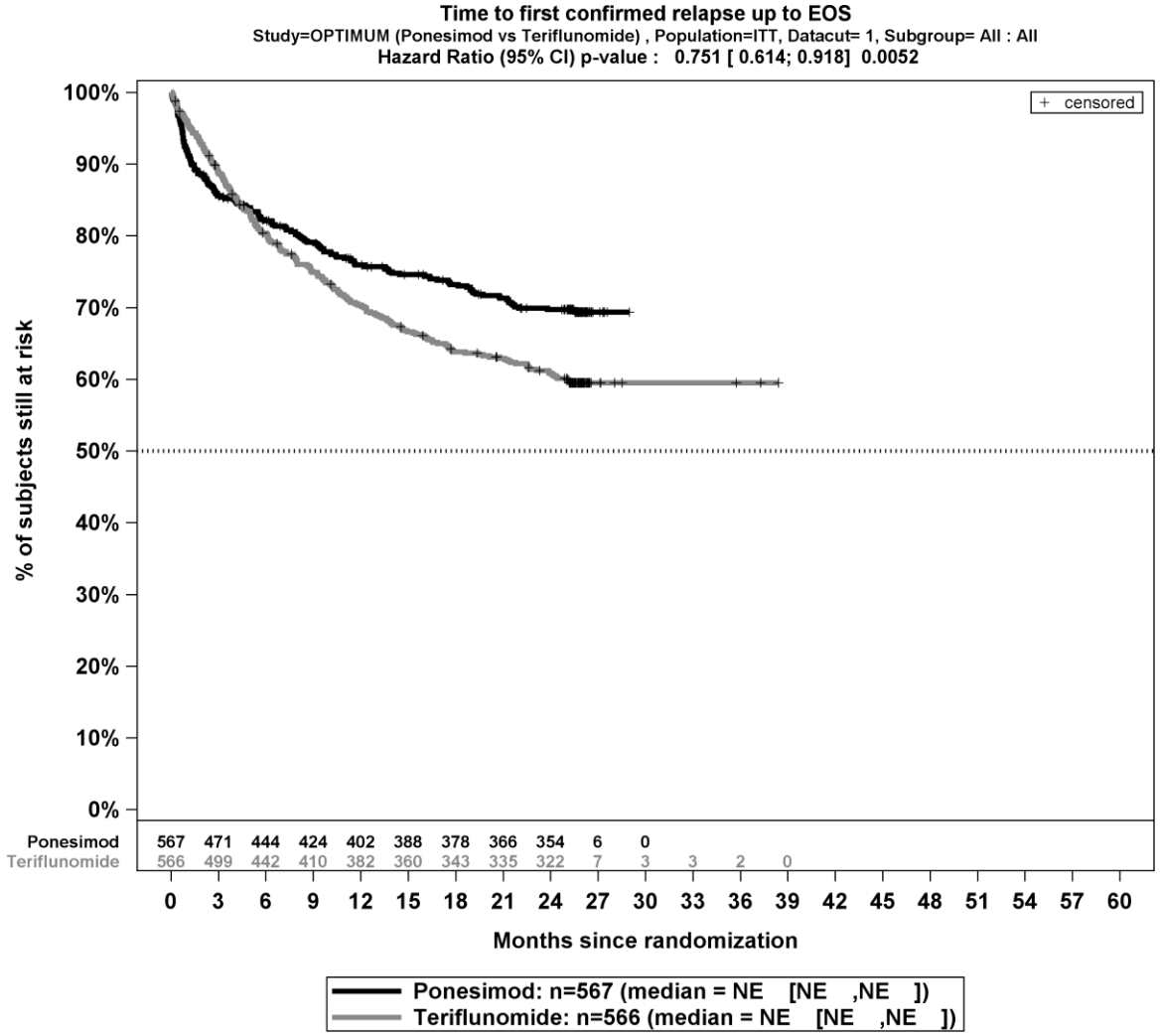


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende* für die ITT Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

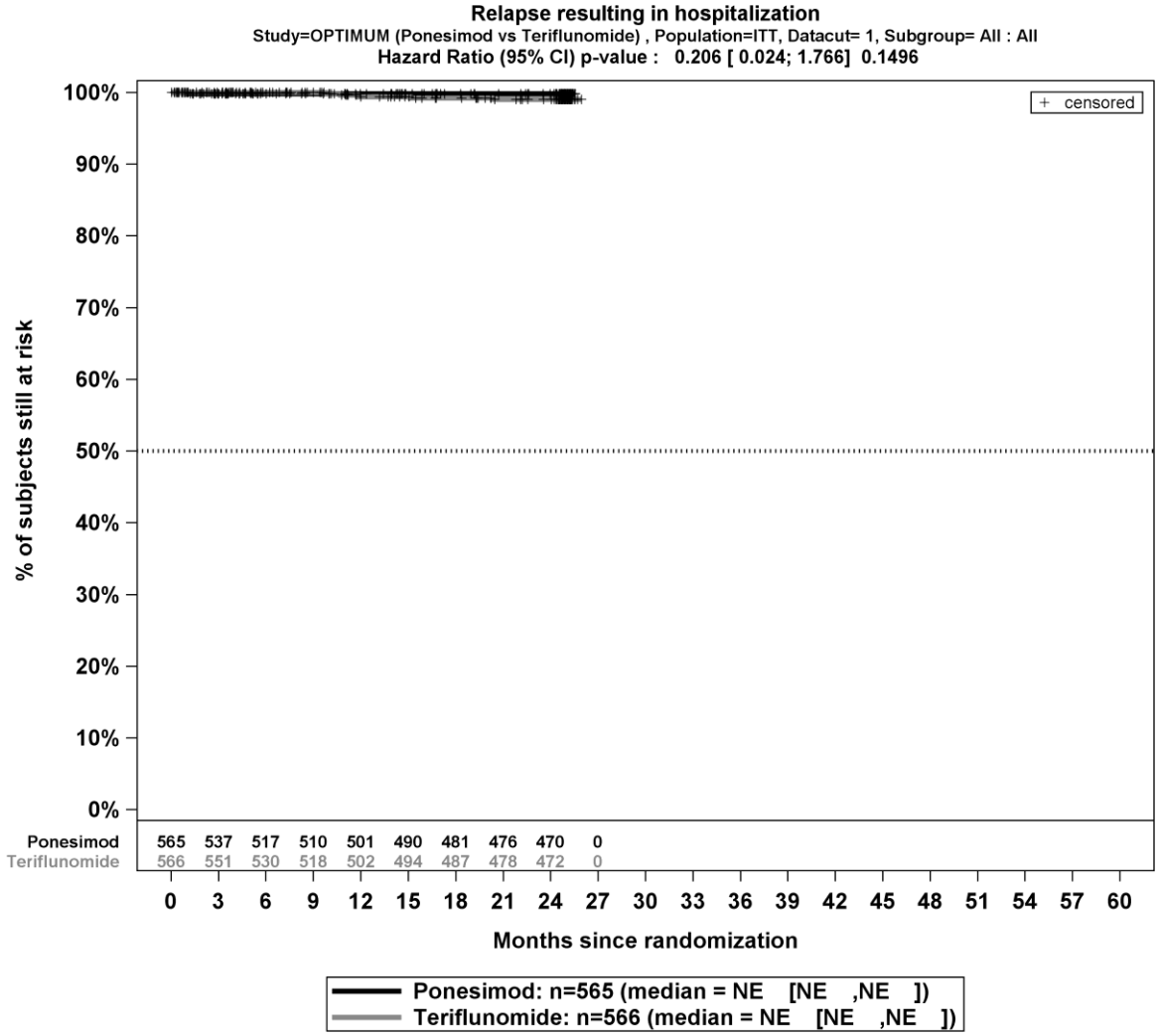


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis zur Hospitalisierung* für die ITT Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

Tabelle 4-23: Morbidität – Krankheitsschübe aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod			Teriflunomid			Ponesimod vs. Teriflunomid
Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	**Schübe/ Personen-jahre**	**Mittlere Inzidenzrate [95%-KI] [b]**	**Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]**	**Schübe/ Personen-jahre**	**Mittlere Inzidenzrate [95%-KI] [b]**	**Inzidenzraten verhältnis [95%-KI] p-Wert [b]**
Jährliche Schubrate bis Studienende						
567	242/1119	0,20 [0,17; 0,23]	566	344/1137	0,29 [0,25; 0,33]	0,69 [0,57; 0,85] p=0,0003
Jährliche Schubrate bis Woche 12						
567	79/129	0,58 [0,46; 0,73]	566	61/130	0,43 [0,34; 0,56]	1,33 [0,95; 1,86] p=0,0939
Jährliche Schubrate bis Woche 60						
567	169/621	0,25 [0,22; 0,30]	566	238/629	0,35 [0,30; 0,40]	0,73 [0,59; 0,90] p=0,0034
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende						
567	73/497	0,14 [0,11; 0,18]	566	106/508	0,20 [0,16; 0,24]	0,69 [0,50; 0,95] p=0,0237

a: ITT-Population

b: adjustierte jährliche Schubrate inklusive 95%-KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis inklusive 95%-KI und p-Wert (Gruppenvergleich) berechnet mittels Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS-Scores zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable

Ein Ratenverhältnis < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: DMT: Disease-modifying Therapies (krankheitsmodifizierende Therapie); EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); RCT: Randomised Controlled Trial

Quelle: (74)

Jährliche Schubrate bis Studienende - OPTIMUM:

Bei der Analyse des Endpunktes *Jährliche Schubrate bis Studienende* beträgt die mittlere Inzidenzrate im Ponesimod-Arm (0,20 [0,17; 0,23]) und im Teriflunomid-Arm (0,29 [0,25; 0,33]). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Inzidenzratenverhältnis statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Ponesimod (0,69 [0,57; 0,85]; p = 0,0003).

Jährliche Schubrate bis Woche 12 - OPTIMUM:
Bei der Analyse des Endpunktes *Jährliche Schubrate bis Woche 12* beträgt die mittlere Inzidenzrate im Ponesimod-Arm (0,58 [0,46; 0,73]) und im Teriflunomid-Arm (0,43 [0,34; 0,56]). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Inzidenzratenverhältnis keine statistisch signifikante Unterschiede.

Jährliche Schubrate bis Woche 60 - OPTIMUM:
Bei der Analyse des Endpunktes *Jährliche Schubrate bis Woche 60* beträgt die mittlere Inzidenzrate im Ponesimod-Arm (0,25 [0,22; 0,30]) und im Teriflunomid-Arm (0,35 [0,30; 0,40]). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Inzidenzratenverhältnis statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Ponesimod (0,73 [0,59; 0,90]; p = 0,0034)

Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende - OPTIMUM:
Bei der Analyse des Endpunktes *Jährliche Schubrate ab Woche 60* bis Studienende beträgt die mittlere Inzidenzrate im Ponesimod-Arm (0,14 [0,11; 0,18]) und im Teriflunomid-Arm (0,20 [0,16; 0,24]). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Inzidenzratenverhältnis statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Ponesimod (0,69 [0,50; 0,95]; p = 0,0237).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Morbidität – Krankheitsschübe aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod	**Teriflunomid**	**Ponesimod vs. Teriflunomid**		
Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)**	**OR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende				
166/567 (29,3%)	223/566 (39,4%)	0,66 [0,51; 0,86] p=0,0019	0,85 [0,74; 0,97] p=0,0208	-9,50% [-15,30%; -3,80%] p=0,0012
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60				
391/567 (69,0%)	370/566 (65,4%)	1,16 [0,90; 1,50] p=0,2426	1,05 [0,97; 1,14] p=0,1988	3,60% [-1,90%; 9,10%] p=0,1981
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende				
353/567 (62,3%)	314/566 (55,5%)	1,32 [1,04; 1,68] p=0,0249	1,12 [1,02; 1,24] p=0,0208	6,80% [1,10%; 12,50%] p=0,0201

a: ITT-Population
b: OR inklusive 95%-KI und p-Wert t berechnet mittels Logistischer Regression adjustiert bezüglich EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2).
c: RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
Für den Endpunkt Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende zeigt ein OR bzw. RR < 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, für die Endpunkte mit Anteil ohne bestätigten Schub ist es ein OR bzw. ein RR >1.
Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger

Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende - OPTIMUM:
Bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende zeigen sich im Ponesimod-Arm 166 Ereignisse (29,3%) und im Teriflunomid-Arm 223 Ereignisse (39,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR: 0,66 [0,51; 0,86]; p = 0,0019), das Relative Risiko (RR: 0,85 [0,74; 0,97]; p = 0,0208) und die Risikodifferenz (RD: -9,50% [-15,30%; -3,80%]; p = 0,0012) signifikante Unterschiede.

Anteil der Patienten ohne bestätigtem Schub bis Woche 60 - OPTIMUM:
Bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60 zeigen sich im Behandlungsarm 391 Ereignisse (69,0%) und im Kontrollarm 370 Ereignisse (65,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende - OPTIMUM:
Bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende zeigen sich im Behandlungsarm 353 Ereignisse (62,3%) und im Kontrollarm 314 Ereignisse (55,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR: 1,32 [1,04; 1,68]; p = 0,0249), das Relative Risiko (RR: 1,12 [1,02; 1,24]; p = 0,0208) und die Risikodifferenz (RD: 6,80% [1,10%; 12,50%]; p = 0,0201) signifikante Unterschiede.

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1.8 aufgeführt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Behinderungsprogression (EDSS)

Tabelle 4-25: Operationalisierung von *Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS*

Studie	Operationalisierung
OPTIMUM	Ein Fortschreiten der Behinderung ist definiert als die Zeit von Baseline bis zum Auftreten der ersten klinisch relevanten Behinderungsprogression, die nach mindestens 12 bzw. 24 Wochen bestätigt wird. Gemessen wir die Behinderungsprogression in der OPTIMUM-Studie mittels EDSS. Die EDSS ist das am häufigsten eingesetzten Instrument zur Beschreibung der MS-bedingten neurologischen Defizite. Die EDSS beruht auf der standardisierten Bestimmung der Gehfähigkeit sowie acht weiterer funktioneller Systeme. Die Ergebnisse zur Gehfähigkeit und zu den funktionellen Systemen werden anschließend zu einem Gesamtscore zusammengefasst, welcher von 0,0 (keine Behinderung) bis 10,0 (Tod) reicht. Eine Behinderungsprogression ist definiert als: - ein Anstieg von mind. 1,5 Punkten auf der EDSS bei Patienten mit einem Baseline EDSS-Score von 0,0; - ein Anstieg von mind. 1,0 Punkten auf der EDSS bei Patienten mit einem Baseline EDSS-Score von 1,0 bis 5,0 oder - ein Anstieg von mind. 0,5 Punkten auf der EDSS bei Patienten mit einem Baseline EDSS-Score ≥ 5,5 Die Dauer einer Behinderungsprogression ist definiert als: - Zeit ab dem Datum des ersten Auftretens der Behinderungsprogression minus des Datums der Randomisierung + 1 Tag (ausgedrückt in Tagen) Eine planmäßige Erhebung des EDSS war vorgesehen zum Zeitpunkt des Screenings, zu Baseline, zu Woche 12 und anschließend alle 12 Wochen (bis zum Ende der Behandlungsphase zu Woche 108 oder bis zum Zeitpunkt des vorzeitigen Endes der Studienbehandlung (+/- 7 Tage)), zum Follow-Up-2 (30 Tage nach letzter Studienmedikation +/- 7 Tage) und zu jedem nicht planmäßigen Besuch im Falle eines Schubes (+/- 7 Tage) sowie anderen nicht planmäßigen Besuchen. Baseline EDSS war definiert als der letzte EDSS-Score, der vor der Randomisierung dokumentiert wurde. Der erste EDSS-Anstieg, der die oben genannten Kriterien erfüllte, wurde als Beginn der Behinderungsprogression definiert. Alle EDSS-Erhebungen (mit oder ohne Schub, zu einer geplanten oder ungeplanten Untersuchungstermin) konnten herangezogen werden, um den Beginn der Behinderungsprogression zu bestimmen. EDSS-Scores, die für die Bestätigung der Behinderungsprogression herangezogen werden sollten, mussten bei geplanten Besuchen außerhalb eines laufenden Schubes erhoben werden (d. h. nicht geplante Besuche konnten nicht zur Bestätigung genutzt werden). In diesem Zusammenhang ist die Dauer eines Schubes definiert als Zeitraum zwischen Startdatum (einschließlich) des Schubes und Enddatum (ausschließlich), falls verfügbar, und begrenzt auf 90 Tage ab Startdatum des Schubes, falls das Enddatum nicht verfügbar ist oder die Dauer länger als 90 Tage ist. Ein bestätigter EDSS-Anstieg wird als anhaltend bzw. persistierend angesehen, wenn alle verfügbaren EDSS-Scores (planmäßig und außerplanmäßig erhoben) zwischen dem Datum des erstmaligen Auftretens und dem Datum der Bestätigung einer Behinderungsprogression die oben genannten Kriterien erfüllen. Um eine unabhängige, objektive Auswertung in der OPTIMUM-Studie zu gewährleisten, wurden die EDSS-Beurteilungen durch einen Wirksamkeitsbeurteiler durchgeführt, der während der gesamten Studie in keine weiteren Aspekte der Patientenversorgung oder des Patientenmanagements involviert war. Dabei handelte es sich um einen Arzt mit klinischer Erfahrung in der Behandlung und Betreuung von Patienten mit MS. Vorzugsweise sollte ein Patient während der gesamten Studie von demselben Wirksamkeitsbeurteiler bewertet werden. Zur Beurteilung der Behinderungsprogression werden MMRM-Analysen des EDSS zu

	Woche 108 und über den gesamten Studienverlauf durchgeführt. Zur Beurteilung der Behinderungsprogression gemessen mit der EDSS werden im vorliegenden Nutzendossier folgende Auswertungen dargestellt: • Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende • Zeit bis zur 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende • Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score zu Woche 108 • Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score über den gesamten Studienverlauf Eine 12 bzw. 24-Wochen andauernde Behinderungsprogression wird als eine Zunahme des EDSS Scores im Vergleich zum Ausgangswert definiert, gemäß den oben genannten Kriterien, welcher bei einem planmäßigen Besuch nach 12 bzw. 24 Wochen bestätigt wird. Der Anstieg muss bei allen EDSS-Bewertungen (planmäßig oder außerplanmäßig) zwischen dem Beginn (erster EDSS-Anstieg im betrachteten Zeitraum) und der Bestätigung persistieren. Die Auswertung erfolgte von Baseline bis zum Studienende. Sofern ein EDSS-Anstieg nicht bestätigt werden kann, weil eine entsprechende EDSS-Bewertung nicht vorliegt, der Patient aber aufgrund der MS stirbt (Schub mit Todesfolge oder Tod mit der Ursache „Multiple Sklerose“), wird die Behinderungsprogression als bestätigt angesehen, wobei das Todesdatum zugleich das Bestätigungsdatum und das Datum des initialen EDSS-Anstiegs das Startdatum darstellen. Falls bei keiner der EDSS-Auswertungen eine Behinderungsprogression identifiziert werden kann, der Patient aber aufgrund der MS stirbt (Schub mit Todesfolge), so wird angenommen, dass der Patient eine 12-wöchige andauernde Behinderungsprogression aufwies, wobei das Startdatum der Todeszeitpunkt ist. Das Zensierungsdatum war definiert als Datum der letzten EDSS-Bewertung ohne EDSS-Anstieg. Die Zeit bis zur Zensierung war definiert als das Zensierungsdatum abzüglich des Datums der Randomisierung + 1. Patienten ohne post Baseline Auswertungen wurden am Datum der Randomisierung zensiert. Gleiches galt für Patienten ohne bestätigte Behinderungsprogression, die nur einen EDSS-Anstieg vorwiesen, der allerdings nicht bestätigt werden konnte. Für Patienten ohne Baseline EDSS-Score wurden fehlende Werte ersetzt. Die Analysen wird auf Grundlage der ITT Population durchgeführt.
Abkürzungen: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MS: Multiple Sklerose	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt *Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, die Untersucher als auch die Datenerheber verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS* ist somit als niedrig einzustufen.

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 4-27: Compliance für den EDSS-Score in der Studienpopulation

Besuche	***Compliance*** **ITT-Population [a]** **n (%)**			
	Ponesimod		**Teriflunomid**	
	Erwartet n	**Compliance-Rate**	**Erwartet n**	**Compliance-Rate**
Baseline	567	567 (100,0%)	566	566 (100,0%)
Woche 12	567	544 (95,9%)	566	554 (97,9%)
Woche 24	567	541 (95,4%)	565	549 (97,2%)
Woche 36	567	532 (93,8%)	565	540 (95,6%)
Woche 48	567	527 (92,9%)	564	528 (93,6%)

Besuche	***Compliance*** **ITT-Population** [a] **n (%)**			
	Ponesimod		**Teriflunomid**	
	Erwartet n	**Compliance-Rate**	**Erwartet n**	**Compliance-Rate**
Woche 60	567	519 (91,5%)	564	522 (92,6%)
Woche 72	567	510 (89,9%)	564	520 (92,2%)
Woche 84	567	504 (88,9%)	564	511 (90,6%)
Woche 96	567	496 (87,5%)	564	507 (89,9%)
Woche 108	567	497 (87,7%)	564	502 (89,0%)

a: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme: Studienteilnehmer beantworteten den Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen;

Quelle: (74)

Die Rücklaufquoten für den EDSS liegen zu Baseline im Ponesimod-Arm und im Teriflunomid-Arm bei 100%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis Woche 108 bei über 70%.

Tabelle 4-28: Verlaufswerte für den Endpunkt *EDSS-Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OPTIMUM	**Ponesimod**			**Teriflunomid**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	567			566		
Baseline	567	2,57	1,174	566	2,56	1,229
Woche 12	544	2,56	1,194	554	2,54	1,223
Woche 24	541	2,56	1,200	549	2,56	1,248
Woche 36	532	2,52	1,198	540	2,60	1,281
Woche 48	527	2,51	1,236	528	2,58	1,297
Woche 60	519	2,50	1,226	522	2,59	1,303
Woche 72	510	2,48	1,220	520	2,58	1,283
Woche 84	504	2,48	1,253	511	2,62	1,322
Woche 96	496	2,52	1,279	507	2,60	1,321
Woche 108	497	2,50	1,292	502	2,63	1,363

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: not available (nicht verfügbar); SD: Standard Deviation (Standardabweichung);

Quelle: CSR (67)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EDSS-Score* im Behandlungsarm bei 2,57 und im Kontrollarm bei 2,56. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt zu Woche 108 liegt im Behandlungsarm bei 2,50 und im Kontrollarm bei 2,63.

In der Abbildung 4-8 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EDSS-Score* grafisch dargestellt.

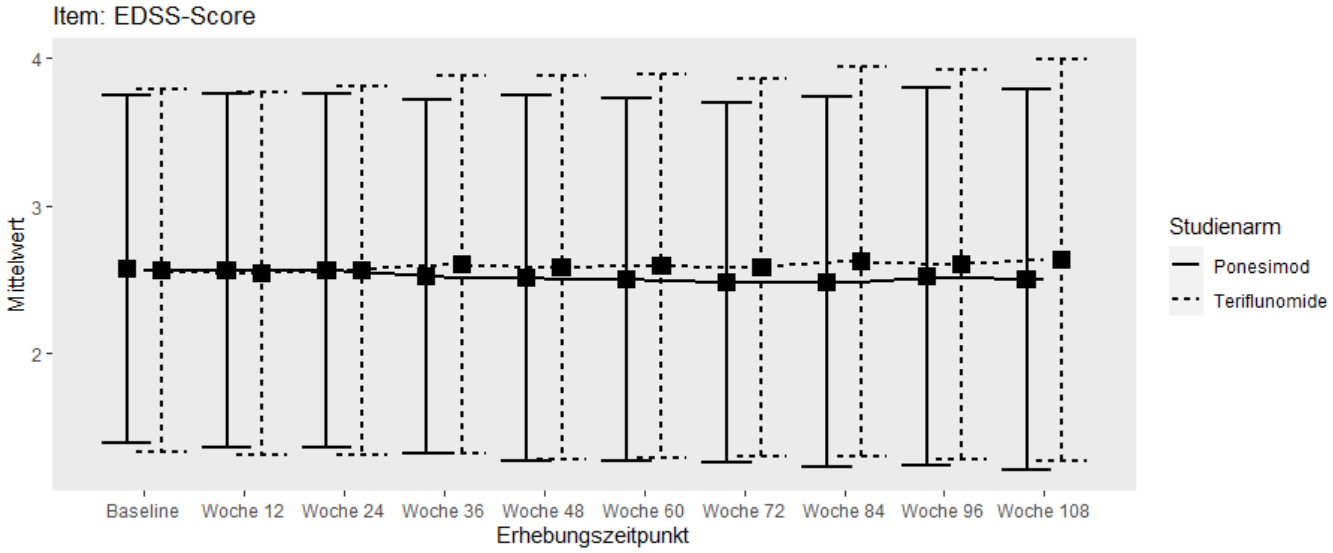


Abbildung 4-8: Verlaufswerte für den Endpunkt *EDSS-Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Abkürzung: EDSS: Expanded Disability Status Scale

Tabelle 4-29: Morbidität – Behinderungsprogression (EDSS) aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod		**Teriflunomid**		**Ponesimod vs. Teriflunomid**
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**HR [95%-KI] p-Wert [c]**
Zeit bis zur 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende				
46/567 (8,1%)	NA [NA; NA]	56/566 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,57; 1,24] p=0,3729
Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende				
57/567 (10,1%)	NA [NA; NA]	70/566 (12,4%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,58; 1,18] p=0,2949

a: ITT-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.
Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.
Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); RCT: Randomised Controlled Trial
Quelle: (74)

Zeit bis zur 24-wöchigen andauernden *Behinderungsprogression bis Studienende - OPTIMUM:* Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende zeigen sich im Ponesimod-Arm 46 Ereignisse (8,1%) und im Teriflunomid-Arm 56 Ereignisse (9,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,84 [0,57; 1,24]; p = 0,3729).

Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden *Behinderungsprogression bis Studienende - OPTIMUM:* Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende zeigen sich im Ponesimod-Arm 57 Ereignisse (10,1%) und im Teriflunomid-Arm 70 Ereignisse (12,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,83 [0,58; 1,18]; p = 0,2949).

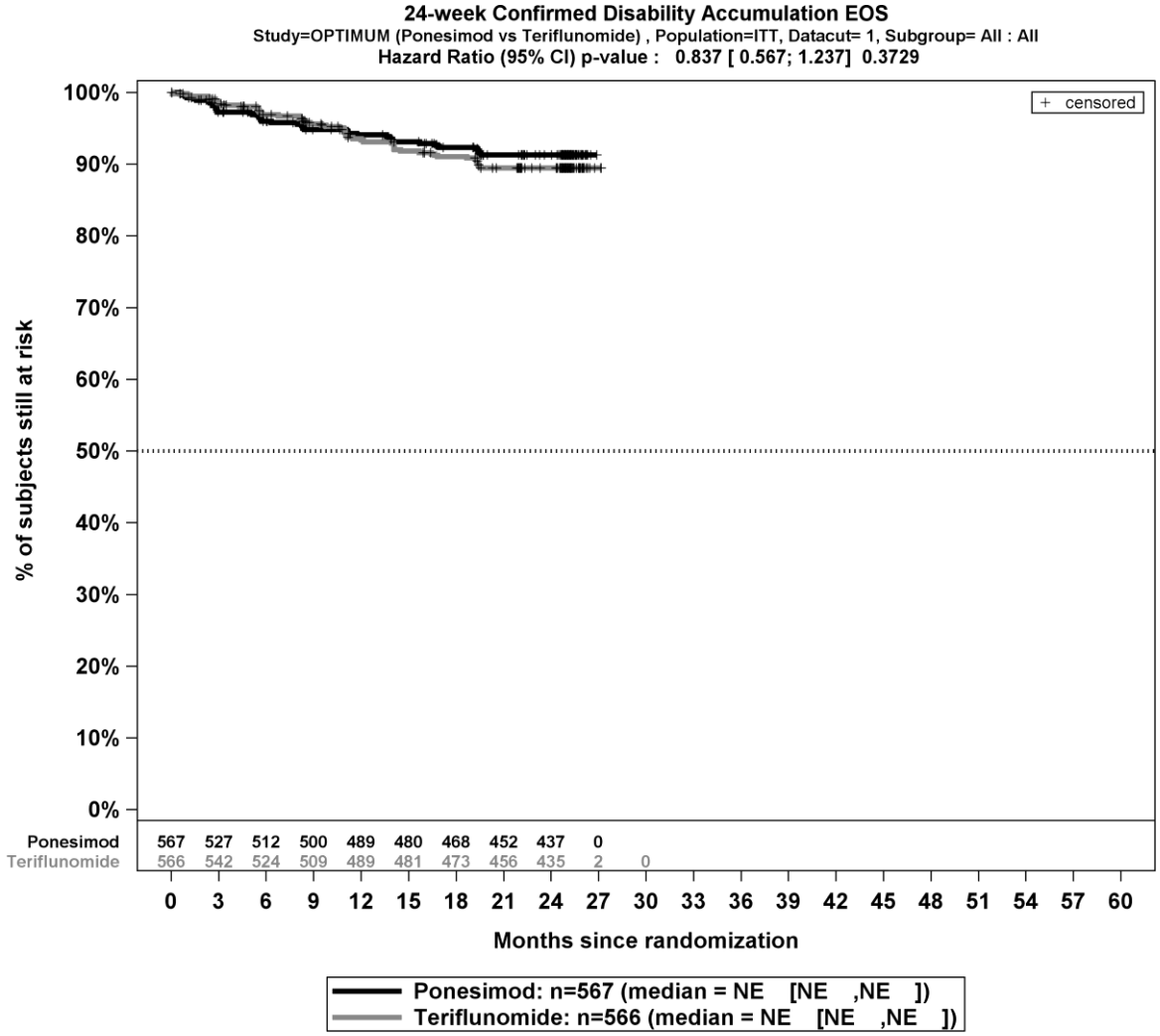


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zur 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende* für die ITT Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

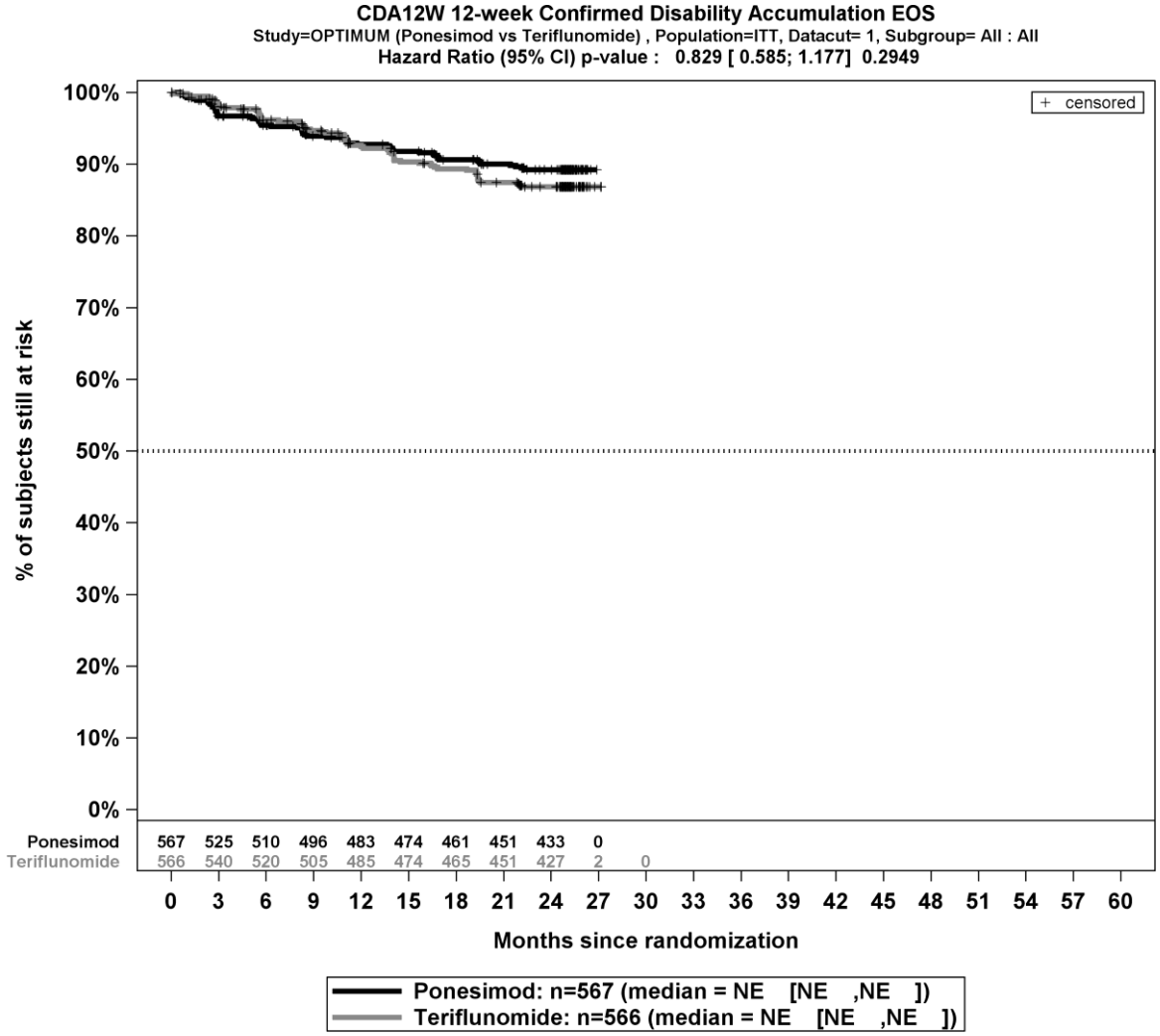


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende* für die ITT Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität – Behinderungsprogression (EDSS); MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
N [a]	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95%-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score zu Woche 108									
497	2,57 (1,17)	2,55 (0,03)	0,01 (0,03)	502	2,56 (1,23)	2,67 (0,03)	0,13 (0,03)	-0,12 [-0,20; -0,04] p=0,0020	-0,19 [-0,32; -0,07]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score über den gesamten Studienverlauf[d]									
567	2,57 (1,17)	2,54 (0,02)	0,00 (0,02)	566	2,56 (1,23)	2,60 (0,02)	0,07 (0,02)	-0,07 [-0,13; -0,01] p=0,0268	-0,13 [-0,25; -0,01]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges' g

d: Es liegt eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Behandlungsarm vor (p-Interaktionswert: < 0,0001). Daher sind die Ergebnisse für diese MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf nur eingeschränkt interpretierbar.

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD < 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); RCT: Randomised Controlled Trial; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Quelle: (74)

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score zu Woche 108 - OPTIMUM:
Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score zu Woche 108 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Ponesimod-Armes (LS-MW Differenz: -0,12 [-0,20; -0,04]; p = 0,0020). Anhand des Hedges' g kann keine klinische Relevanz festgestellt werden.

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score über den gesamten Studienverlauf - OPTIMUM:
Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score über den gesamten Studienverlauf ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Ponesimod-Armes (LS-MW Differenz: -0,07 [-0,13; -0,01]; p = 0,0268). Anhand des Hedges' g kann keine klinische Relevanz festgestellt werden.

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1.8 aufgeführt.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Behinderungsprogression (MSFC)

Tabelle 4-31: Operationalisierung von *Behinderungsprogression gemessen mittels MSFC*

Studie	Operationalisierung
OPTIMUM	Die Behinderungsprogression wurde mittels des MSFC erhoben. Dabei besteht der MSFC aus drei klinischen Untersuchungen, dem T25FW, dem 9-HPT und dem Paced Serial Addition Test (PASAT-3 Version). Die Ergebnisse der einzelnen Komponenten werden in einen Z-Score umgerechnet und anschließend zu einem MSFC Gesamtscore (MSFC Z-Score) zusammengefasst. Die Untersuchungen für die MSFC wurden in Kombination mit dem Symbol Digit Modalities Test (SDMT, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.3.1) in folgender Reihenfolge durchgeführt: • T25FW (7,62 Meter) • 9-HPT • PASAT-3 • SDMT

Zur Beurteilung der Behinderungsprogression werden MMRM-Analysen des MSFC Z-Score sowie für seine drei oben genannten Sub-Scores zu Woche 108 und über den gesamten Studienverlauf durchgeführt.

Eine planmäßige Erhebung des MSFC war vorgesehen zum Zeitpunkt des Screenings, zu Baseline, an Tag 1, zu Woche 12, 24, 60, 84 (+/- 7 Tage) und zum Ende der Behandlungsphase zu Woche 108 (+/- 7 Tage) oder bis zum Zeitpunkt des vorzeitigen Endes der Studienbehandlung (+/- 7 Tage)[a].

Im Rahmen der Erhebung zum Zeitpunkt des Screenings, der Baseline und an Tag 1 fanden jeweils zwei Übungstests sowie ein dritter Test, der als Bewertung herangezogen wurde, statt. Kam es nicht zum dritten Test konnten alternativ die Ergebnisse des vorherigen Übungstests als Bewertungstest herangezogen werden. Idealerweise sollten die jeweiligen drei Übungstests für die vorgegebenen Erhebungszeitpunkte in einem Abstand von ≥ 5 Tagen voneinander stattfinden.

Zur Beurteilung der Behinderungsprogression gemessen mit der MSFC werden im vorliegenden Nutzendossier folgende Auswertungen dargestellt:

- Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108
- Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf
- Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108
- Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf
- Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108
- Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf
- Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108
- Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf

Die Analysen wird auf Grundlage der ITT Population durchgeführt.

a: Es liegen Abweichungen zwischen den Angaben des Fließtextes sowie den Tabellenangaben innerhalb des SAP bezüglich nicht planmäßigen Besuchen vor wobei die Angaben der Tabelle maßgeblich sind und hier aufgeführt wurden.

Abkürzungen: 9-HPT: 9-Hole Peg Test; Intention to treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; PASAT: Paced Serial Addition Test; SAP: Statistischer Analyseplan; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; T25FW: Timed 25-Foot Walk

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Behinderungsprogression gemessen mittels MSFC* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt *Behinderungsprogression gemessen mittels MSFC* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, die Untersucher als auch die Datenerheber verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Behinderungsprogression gemessen mittels MSFC* ist somit als niedrig einzustufen.

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 4-33: Compliance für den *MSFC-Gesamtscore* in der Studienpopulation

Besuche	***Compliance*** **ITT-Population [a]** **n (%)**			
	Ponesimod		**Teriflunomid**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Baseline	567	566 (99,8%)	566	566 (100,0%)
Woche 12	567	553 (97,5%)	566	558 (98,6%)
Woche 24	567	528 (93,1%)	565	539 (95,4%)
Woche 60	567	510 (89,9%)	564	509 (90,2%)

Besuche	***Compliance*** **ITT-Population** [a] **n (%)**			
	Ponesimod		**Teriflunomid**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Woche 84	567	479 (84,5%)	564	487 (86,3%)
Woche 108	567	471 (83,1%)	564	470 (83,3%)
a: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme: Die Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; Quelle: (74)				

Die Rücklaufquoten für den MSFC-Gesamtscore liegen zu Baseline im Ponesimod-Arm bei 99,8% und im Teriflunomid-Arm bei 100%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis Woche 108 bei über 70%.

Tabelle 4-34: Verlaufswerte für den Endpunkt *MSFC-Gesamtscore* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OPTIMUM	**Ponesimod**			**Teriflunomid**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	567			566		
Baseline	566	-0,002	0,7246	566	0,001	0,7328
Woche 12	553	0,027	0,6978	558	-0,006	0,7218
Woche 24	528	0,054	0,7438	539	0,019	0,7294
Woche 60	510	0,027	0,8495	509	-0,007	0,7657
Woche 84	479	0,089	0,7621	487	0,024	0,7547
Woche 108	471	0,078	0,7998	470	0,000	0,7474
Abkürzungen: MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); Quelle: CSR (67)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *MSFC-Gesamtscore* im Behandlungsarm bei -0,002 und im Kontrollarm bei 0,001. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt zu Woche 108 liegt im Behandlungsarm bei 0,078 und im Kontrollarm bei 0,000.

In der Abbildung 4-11 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *MSFC-Gesamtscore* grafisch dargestellt.

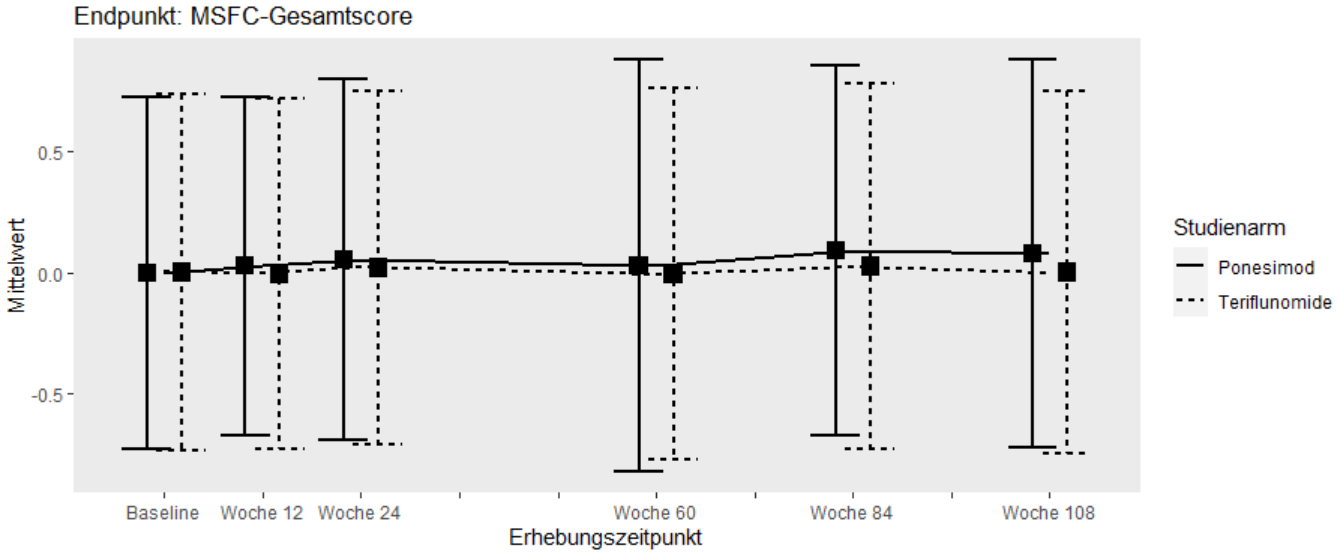


Abbildung 4-11: Verlaufswerte für den Endpunkt *MSFC-Gesamtscore* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzung: MSFC: *Multiple Sclerosis Function Composite*

Tabelle 4-35: Compliance für die *Subskala des MSFC-PASAT-3* in der Studienpopulation

Besuche	***Compliance*** **ITT-Population** [a] **n (%)**			
	Ponesimod		**Teriflunomid**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Baseline	567	567 (100,0%)	566	566 (100,0%)
Woche 12	567	554 (97,7%)	566	559 (98,8%)
Woche 24	567	528 (93,1%)	565	539 (95,4%)
Woche 60	567	510 (89,9%)	564	509 (90,2%)
Woche 84	567	480 (84,7%)	564	487 (86,3%)
Woche 108	567	472 (83,2%)	564	472 (83,7%)

a: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; PASAT-3: Paced Serial Addition Test; n: Anzahl gültiger Beobachtungen;

Quelle: (74)

Die Rücklaufquoten für die *Subskala des MSFC-PASAT-3* liegen zu Baseline im Ponesimod-Arm bei 100% und im Teriflunomid-Arm bei 100%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis Woche 108 bei über 70%.

Tabelle 4-36: Verlaufswerte für die *Subskala des MSFC-PASAT-3* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OPTIMUM	**Ponesimod**			**Teriflunomid**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	567			566		
Baseline	567	48,14	10,573	566	48,16	10,830
Woche 12	554	48,42	10,555	559	48,14	10,601
Woche 24	528	49,30	10,050	539	48,78	10,572
Woche 60	510	49,04	10,702	509	48,84	10,628
Woche 84	480	50,03	9,808	487	49,34	10,467
Woche 108	472	50,28	9,731	472	49,35	10,400

Abkürzungen: MSFC-PASAT-3: Multiple Sclerosis Functional Composite; PASAT-3: Paced Serial Addition Test Version 3; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standard Deviation (Standardabweichung);

Quelle: CSR (67)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *Subskala des MSFC-PASAT-3* im Behandlungsarm bei 48,14 und im Kontrollarm bei 48,16. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt zu Woche 108 liegt im Behandlungsarm bei 50,28 und im Kontrollarm bei 49,35.

In der Abbildung 4-12 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Subskala des MSFC-PASAT-3* grafisch dargestellt.

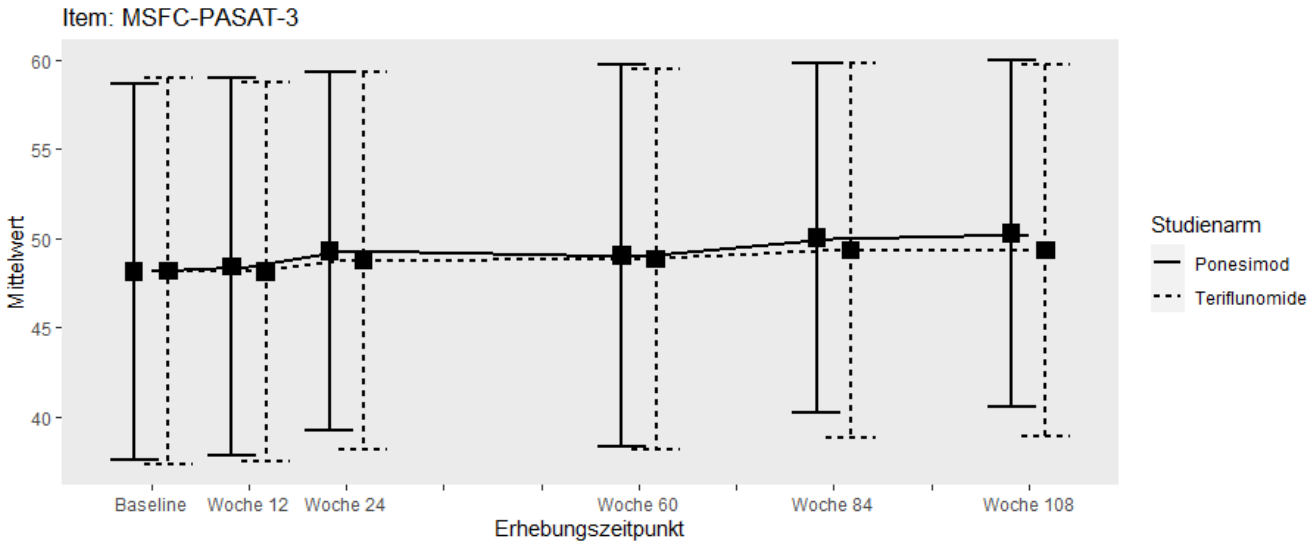


Abbildung 4-12: Verlaufswerte für den Endpunkt *Subskala des MSFC-PASAT-3* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: MSFC: *Multiple Sclerosis Function Composite;* PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*

Tabelle 4-37: Compliance für die *Subskala des MSFC - 9-HPT* in der Studienpopulation

Besuche	***Compliance*** **ITT-Population** [a] **n (%)**			
	Ponesimod		**Teriflunomid**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Baseline	567	566 (99,8%)	566	566 (100,0%)
Woche 12	567	554 (97,7%)	566	559 (98,8%)
Woche 24	567	530 (93,5%)	565	538 (95,2%)
Woche 60	567	509 (89,8%)	564	511 (90,6%)
Woche 84	567	481 (84,8%)	564	488 (86,5%)
Woche 108	567	474 (83,6%)	564	473 (83,9%)

a: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen ITT: Intention to treat; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; n: Anzahl gültiger Beobachtungen;

Quelle: (74)

Die Rücklaufquoten für die *Subskala des MSFC - 9-HPT* liegen zu Baseline im Ponesimod-Arm bei 100% und im Teriflunomid-Arm bei 100%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis Woche 108 bei über 70%.

Tabelle 4-38: Verlaufswerte für die *Subskala des MSFC - 9-HPT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OPTIMUM	**Ponesimod**			**Teriflunomid**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	567			566		
Baseline	566	23,59	13,107	566	22,90	6,601
Woche 12	554	23,06	9,476	559	22,86	6,461
Woche 24	530	23,04	11,092	538	22,78	6,092
Woche 60	509	23,19	12,247	511	23,04	6,510
Woche 84	481	22,68	8,376	488	23,00	6,824
Woche 108	474	22,74	8,177	473	23,28	6,669

Abkürzungen: MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: not available (nicht verfügbar); SD: Standard Deviation (Standardabweichung);

Quelle: CSR (67)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *Subskala des MSFC - 9-HPT* im Behandlungsarm bei 23,59 und im Kontrollarm bei 22,90. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt zu Woche 108 liegt im Behandlungsarm bei 22,74 und im Kontrollarm bei 23,28.

In der Abbildung 4-13 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Subskala des MSFC - 9-HPT* grafisch dargestellt.

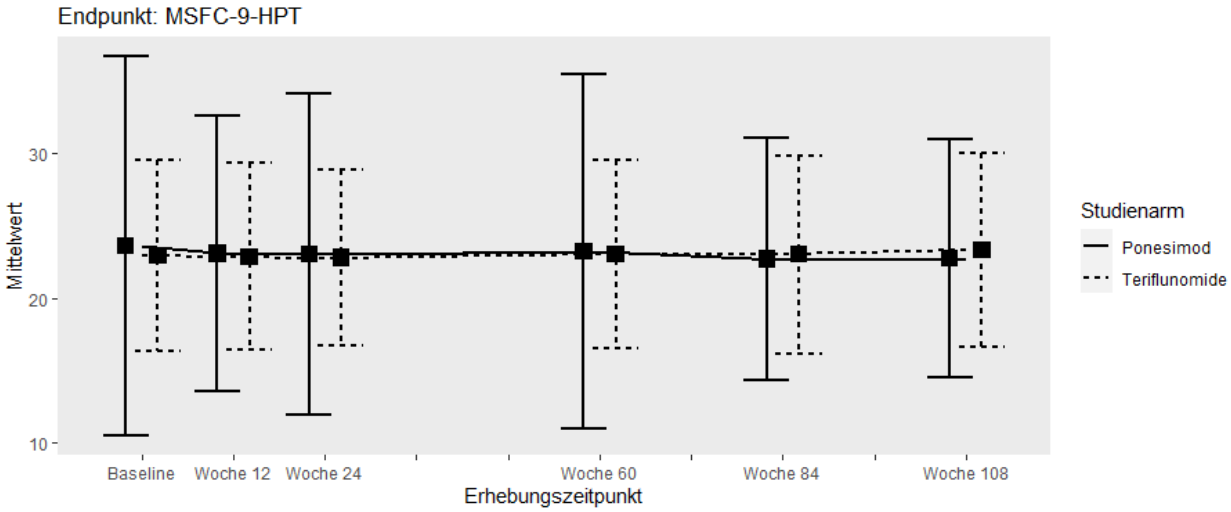


Abbildung 4-13: Verlaufswerte für den Endpunkt *Subskala des MSFC - 9-HPT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: 9-HPT: *Nine-Hole Peg Test*; MSFC: *Multiple Sclerosis Function Composite*

Tabelle 4-39: Compliance für den Endpunkt *Subskala des MSFC - T25FW* in der Studienpopulation

Besuche	***Compliance*** **ITT-Population** [a] **n (%)**			
	Ponesimod		**Teriflunomid**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Baseline	567	567 (100,0%)	566	566 (100,0%)
Woche 12	567	555 (97,9%)	566	558 (98,6%)
Woche 24	567	530 (93,5%)	565	539 (95,4%)
Woche 60	567	510 (89,9%)	564	511 (90,6%)
Woche 84	567	480 (84,7%)	564	488 (86,5%)
Woche 108	567	473 (83,4%)	564	471 (83,5%)

a: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; T25FW: Timed 25-Foot Walk; n: Anzahl gültiger Beobachtungen;

Quelle: (74)

Die Rücklaufquoten für den Endpunkt Subskala des MSFC - T25FW liegen zu Baseline im Ponesimod-Arm bei 100% und im Teriflunomid-Arm bei 100%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis Woche 108 bei über 70%.

Tabelle 4-40: Verlaufswerte für die *Subskala des MSFC - T25FW* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OPTIMUM	**Ponesimod**			**Teriflunomid**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	567			566		
Baseline	567	5,86	2,849	566	5,87	2,948
Woche 12	555	5,82	2,583	558	5,92	3,097
Woche 24	530	5,90	3,490	539	5,93	3,001
Woche 60	510	6,05	4,677	511	6,04	3,275
Woche 84	480	5,91	3,466	488	6,08	3,389
Woche 108	473	6,08	3,813	471	6,06	3,341

Abkürzungen: MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; T25FW: Timed 25-Foot Walk; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standard Deviation (Standardabweichung);

Quelle: CSR (67)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *Subskala des MSFC - T25FW* im Behandlungsarm bei 5,86 und im Kontrollarm bei 5,87. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt zu Woche 108 liegt im Behandlungsarm bei 6,08 und im Kontrollarm bei 6,06.

In der Abbildung 4-14 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Subskala des MSFC - T25FW* grafisch dargestellt.

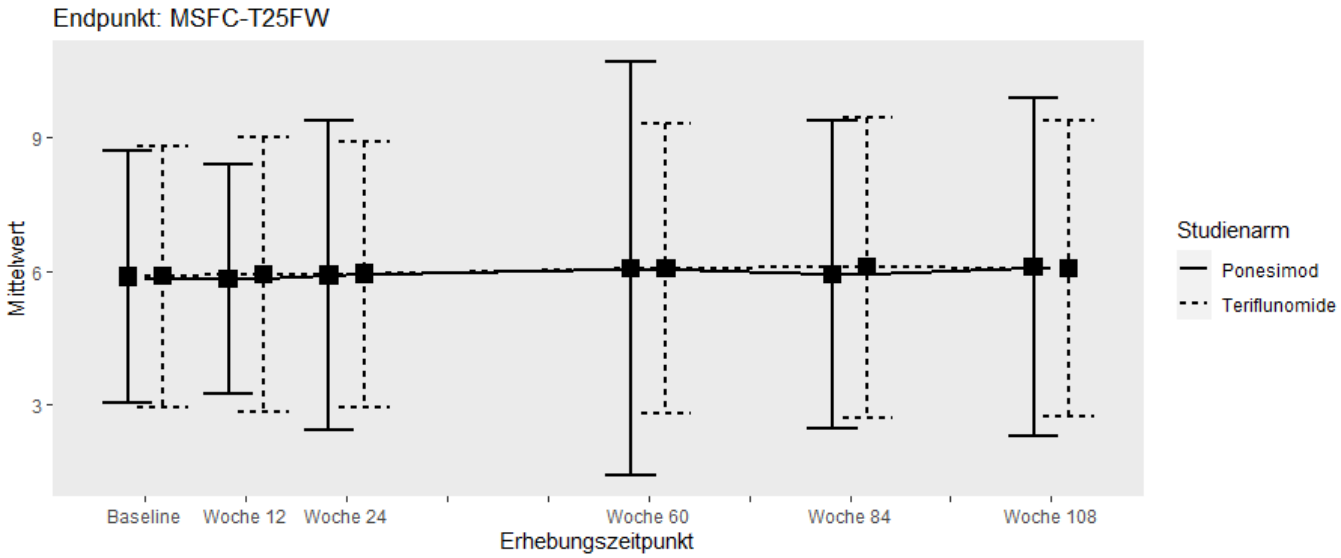


Abbildung 4-14: Verlaufswerte für den Endpunkt *Subskala des MSFC - T25FW* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Abkürzungen: MSFC: *Multiple Sclerosis Function Composite*; T25FW: *Timed 25-Foot Walk*

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität – Behinderungsprogression (MSFC); MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
N [a]	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95%-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108									
471	0,00 (0,72)	0,05 (0,02)	0,03 (0,02)	470	0,00 (0,73)	-0,02 (0,02)	-0,04 (0,02)	0,07 [0,02; 0,12] p=0,0061	0,18 [0,05; 0,31]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf									
566	0,00 (0,72)	0,04 (0,01)	0,03 (0,01)	566	0,00 (0,73)	0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	0,04 [0,00; 0,07] p=0,0333	0,13 [0,01; 0,24]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108									
472	48,14 (10,57)	49,86 (0,25)	1,51 (0,27)	472	48,16 (10,83)	49,25 (0,25)	0,90 (0,27)	0,61 [-0,13; 1,35] p=0,1039	0,10 [-0,02; 0,23]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf									
567	48,14 (10,57)	49,09 (0,16)	0,91 (0,20)	566	48,16 (10,83)	48,84 (0,16)	0,59 (0,20)	0,32 [-0,24; 0,87] p=0,2660	0,07 [-0,05; 0,18]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108									
474	23,59 (13,11)	22,79 (0,13)	-0,15 (0,14)	473	22,90 (6,60)	23,72 (0,13)	0,79 (0,14)	-0,94 [-1,34; -0,55] p<0,0001	-0,30 [-0,43; -0,17]

Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
N [a]	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95%-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf[d]									
566	23,59 (13,11)	22,84 (0,09)	-0,14 (0,11)	566	22,90 (6,60)	23,22 (0,09)	0,33 (0,11)	-0,47 [-0,77; -0,17] p=0,0025	-0,18 [-0,29; -0,06]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108									
473	5,86 (2,85)	6,19 (0,10)	0,35 (0,11)	471	5,87 (2,95)	6,10 (0,10)	0,25 (0,11)	0,10 [-0,21; 0,40] p=0,5280	0,04 [-0,09; 0,17]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf									
567	5,86 (2,85)	5,97 (0,06)	0,14 (0,08)	566	5,87 (2,95)	5,98 (0,06)	0,15 (0,08)	-0,01 [-0,22; 0,21] p=0,9584	0,00 [-0,12; 0,11]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges' g

d: Es liegt eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Behandlungsarm vor (p-Interaktionswert = 0,0002). Daher sind die Ergebnisse für diese MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf nur eingeschränkt interpretierbar.

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD > 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: 9-HPT: 9-Hole Peg Test; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); PASAT-3: Paced Serial Addition Test; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; T25FW: Timed 25-Foot Walk

Quelle: (74)

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108 - OPTIMUM:
Zum Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten des Ponesimod-Armes (LS-MW Differenz: 0,07 [0,02; 0,12]; p = 0,0061). Anhand des Hedges' g kann keine klinische Relevanz festgestellt werden.

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf - OPTIMUM:

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten des Ponesimod-Armes (LS-MW Differenz: 0,04 [0,00; 0,07]; p = 0,0333). Anhand des Hedges' g kann keine klinische Relevanz festgestellt werden.

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108 - OPTIMUM:

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: 0,61 [-0,13; 1,35]; p = 0,1039).

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf - OPTIMUM:
Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: 0,32 [-0,24; 0,87]; p = 0,2660).

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108 - OPTIMUM:
Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten des Ponesimod-Armes (LS-MW Differenz: -0,94 [-1,34; -0,55]; p < 0,0001). Anhand des Hedges' g kann keine klinische Relevanz festgestellt werden.

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf - OPTIMUM:

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten des Ponesimod-Armes (LS-MW Differenz: -0,47 [-0,77; -0,17]; p = 0,0025). Anhand des Hedges' g kann keine klinische Relevanz festgestellt werden.

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108 - OPTIMUM:

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: 0,10 [-0,21; 0,40]; p = 0,5280).

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf - OPTIMUM:

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: -0,01 [-0,22; 0,21]; p = 0,9584).

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1.8 aufgeführt.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Behinderungsprogression (SDMT)

Tabelle 4-42: Operationalisierung von *Behinderungsprogression gemessen mittels SDMT*

Studie	Operationalisierung
OPTIMUM	Die Behinderungsprogression wurde mittels des SDMT erhoben. Zur Beurteilung der Behinderungsprogression werden MMRM-Analysen des SDMT zu Woche 108 und über den gesamten Studienverlauf durchgeführt. Der SDMT wurde jeweils nach der MSFC-Erhebung durchgeführt. Eine planmäßige Erhebung des SDMT war vorgesehen zum Zeitpunkt des Screenings, zu Baseline, an Tag 1, zu Woche 12, 24, 60, 84 (+/- 7 Tage) und zum Ende der Behandlungsphase zu Woche 108 (+/- 7 Tage) oder bis zum Zeitpunkt des vorzeitigen Endes der Studienbehandlung (+/- 7 Tage) sowie zu jedem nicht planmäßigen Besuch im Falle eines Schubes (+/- 7 Tage) durchgeführt [a]. Im Rahmen der Erhebung zum Zeitpunkt des Screenings, der Baseline und an Tag 1 fanden jeweils zwei Übungstests sowie ein dritter Test, der als Bewertung herangezogen wurde, statt. Kam es nicht zum dritten Test konnten alternativ die Ergebnisse des vorherigen Übungstests als Bewertungstest herangezogen werden. Idealerweise sollten die jeweiligen drei Übungstests für die vorgegebenen Erhebungszeitpunkte in einem Abstand von ≥ 5 Tagen voneinander stattfinden. Zur Beurteilung der Behinderungsprogression gemessen mit dem SDMT werden im vorliegenden Nutzendossier folgende Auswertungen dargestellt: - Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108 - Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf Die Analysen wird auf Grundlage der ITT Population durchgeführt.

a: Es liegen Abweichungen zwischen den Angaben des Fließtextes sowie den Tabellenangaben innerhalb des SAP bezüglich nicht planmäßigen Besuchen vor, wobei die Angaben der Tabelle maßgeblich sind und hier aufgeführt wurden.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; LS-MW: Least-Square Mittelwert; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model with Repeated Measures); MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; SAP: Statistischer Analyseplan; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SE: Standard Error (Standardfehler)

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Behinderungsprogression gemessen mittels SDMT* 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
OPTIMUM	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt *Behinderungsprogression gemessen mittels SDMT* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, die Untersucher als auch die Datenerheber verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Behinderungsprogression gemessen mittels SDMT* ist somit als niedrig einzustufen.

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 4-44: Compliance für den *SDMT* in der Studienpopulation

Besuche	***Compliance*** **ITT-Population [a]** **n (%)**			
	Ponesimod		**Teriflunomid**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Baseline	567	566 (99,8%)	566	566 (100,0%)
Woche 12	567	554 (97,7%)	566	558 (98,6%)
Woche 24	567	529 (93,3%)	565	536 (94,9%)
Woche 60	567	508 (89,6%)	564	508 (90,1%)

Besuche	***Compliance*** **ITT-Population** [a] **n (%)**			
	Ponesimod		**Teriflunomid**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Woche 84	567	480 (84,7%)	564	486 (86,2%)
Woche 108	567	472 (83,2%)	564	473 (83,9%)

a: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; SDMT: Symbol Digit Modalities Test

Quelle: (74)

Die Rücklaufquoten für den *SDMT* liegen zu Baseline im Ponesimod-Arm bei 93,3% und im Teriflunomid-Arm bei 94,9%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis Woche 108 bei über 70%.

Tabelle 4-45: Verlaufswerte für den Endpunkt *SDMT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OPTIMUM	**Ponesimod**			**Teriflunomid**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	567			566		
Baseline	566	55,16	16,924	566	53,67	16,446
Woche 12	554	55,28	17,028	558	53,99	16,173
Woche 24	529	56,25	17,143	536	54,24	16,374
Woche 60	508	56,29	17,271	508	54,18	16,445
Woche 84	480	56,56	17,354	486	54,89	16,639
Woche 108	472	56,96	17,555	473	55,51	16,504

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: not available (nicht verfügbar); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SDMT: Symbol Digit Modalities Test

Quelle: CSR (67)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *SDMT* im Behandlungsarm bei 55,16 und im Kontrollarm bei 53,67. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt zu Woche 108 liegt im Behandlungsarm bei 56,96 und im Kontrollarm bei 55,51.

In der Abbildung 4-15 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *SDMT* grafisch dargestellt.

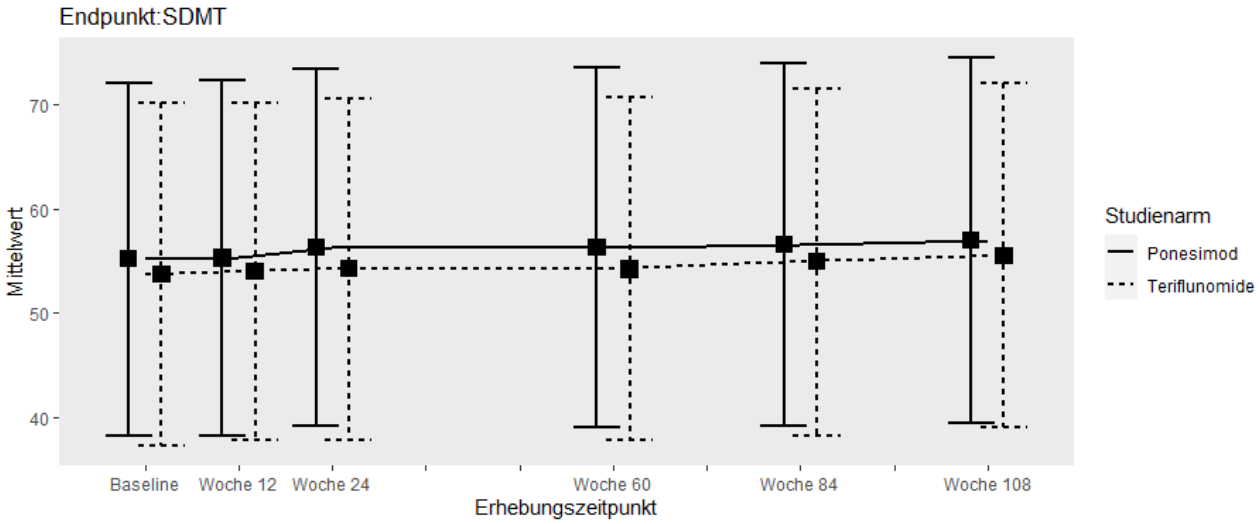


Abbildung 4-15: Verlaufswerte für den Endpunkt *SDMT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzung: SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Morbidität – Behinderungsprogression (SDMT); MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
N [a]	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95%-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108									
472	55,16 (16,92)	55,90 (0,33)	1,30 (0,36)	473	53,67 (16,45)	55,91 (0,32)	1,21 (0,35)	0,09 [-0,90; 1,06] p=0,8656	0,01 [-0,12; 0,14]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf									
566	55,16 (16,92)	55,34 (0,23)	0,90 (0,28)	566	53,67 (16,45)	54,96 (0,23)	0,41 (0,28)	0,49 [-0,28; 1,26] p=0,2090	0,07 [-0,04; 0,19]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert
b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.
c: SMD berechnet als Hedges' g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD < 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Quelle: (74)

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108 - OPTIMUM:
Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: 0,09 [-0,90; 1,06]; p = 0,8656).

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf - OPTIMUM:
Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: 0,49 [-0,28; 1,26]; p = 0,2090).

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1.8 aufgeführt.

4.3.1.3.1.5 Morbidität – Fatigue (PGI-S)

Tabelle 4-47: Operationalisierung von *Fatigue gemessen mittels PGI-S*

Studie	Operationalisierung
OPTIMUM	Die Fatigue wurde mittels der PGI-S of Fatigue erfasst. Zur Beurteilung der Fatigue werden MMRM-Analysen der PGI-S zu Woche 108 und über den gesamten Studienverlauf durchgeführt. Es wurde empfohlen, dass der PGI-S vor allen klinischen Untersuchungen und vor Einnahme der Studienmedikation am Tag des Besuchs ausgefüllt wird. Idealerweise wurde der Fragebogen während der Wartezeit vor dem Termin mit dem Arzt durchgeführt, um eine Beeinflussung durch das Studienpersonal zu vermeiden. In der OPTIMUM-Studie wurde der PGI-S elektronisch vor Randomisierung zu Baseline sowie zu Woche 12, 24, 60, 84 und zum Ende der Behandlungsphase zu Woche 108 (+/- 7 Tage) erhoben. Außerdem wurde die PGI-S zu jedem nicht geplanten Besuch aufgrund eines Schubes oder anderen Gründen (+/- 7 Tage) erhoben. Zur Beurteilung der Fatigue gemessen mit dem PGI-S werden im vorliegenden Nutzendossier folgende Auswertungen dargestellt: - Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108 - Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf Die Analysen wird auf Grundlage der ITT Population durchgeführt.
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity	

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Fatigue gemessen mittels PGI-S* 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
OPTIMUM	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt *Fatigue gemessen mittels PGI-S* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, die Untersucher als auch die Datenerheber verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Fatigue gemessen mittels PGI-S* ist somit als niedrig einzustufen.

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 4-49: Compliance für den *PGI-S* der Studienpopulation

Besuche	***Compliance*** **ITT-Population** [a] **n (%)**			
	Ponesimod		**Teriflunomid**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Baseline	567	520 (91,7%)	566	519 (91,7%)
Woche 12	567	513 (90,5%)	566	508 (89,8%)
Woche 24	567	490 (86,4%)	565	496 (87,8%)
Woche 60	567	479 (84,5%)	564	488 (86,5%)
Woche 84	567	457 (80,6%)	564	461 (81,7%)
Woche 108	567	455 (80,2%)	564	455 (80,7%)

a: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; PGI-S: Patient Global Impression of Severity.

Quelle: (74)

Die Rücklaufquoten für den PGI-S liegen zu Baseline im Ponesimod-Arm bei 91,7% und im Teriflunomid-Arm bei 91,7%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis Woche 108 bei über 70%.

Tabelle 4-50: Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OPTIMUM	**Ponesimod**			**Teriflunomid**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	567			566		
Baseline	520	3,20	2,385	519	3,25	2,322
Woche 12	513	3,16	2,348	508	3,28	2,420
Woche 24	490	2,98	2,395	496	3,19	2,350
Woche 60	479	3,14	2,458	488	3,40	2,522
Woche 84	457	3,14	2,456	461	3,28	2,444
Woche 108	455	3,15	2,434	455	3,38	2,565

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Not available (nicht verfügbar); PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SD: Standard Deviation (Standardabweichung);

Quelle: CSR (67)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *PGI-S* im Behandlungsarm bei 3,20 und im Kontrollarm bei 3,25. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt zu Woche 108 liegt im Behandlungsarm bei 3,15 und im Kontrollarm bei 3,38.

In der Abbildung 4-16 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S* grafisch dargestellt.

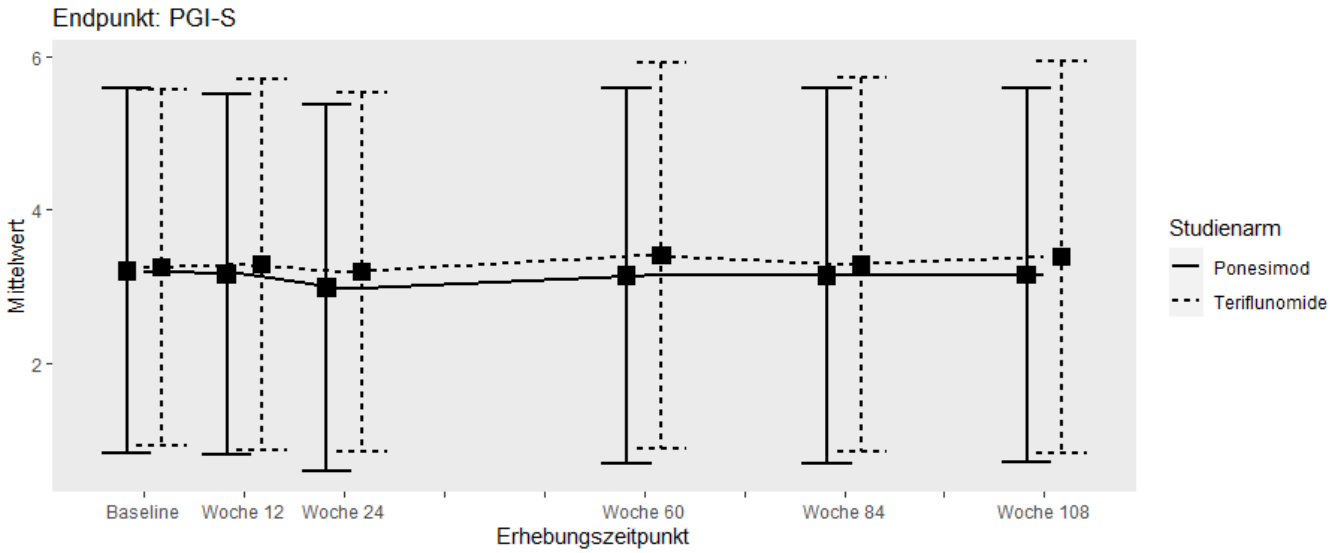


Abbildung 4-16: Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzung: PGI-S: *Patient Global Impression of Severity*

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Morbidität – Fatigue (PGI–S); MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
N [a]	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE)** [b]	**N** [a]	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE)** [b]	**LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert** [b]	**SMD [95%-KI]** [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108									
424	3,20 (2,38)	3,61 (0,10)	0,49 (0,11)	426	3,25 (2,32)	3,77 (0,10)	0,61 (0,11)	-0,12 [-0,40; 0,16] p=0,4043	-0,05 [-0,19; 0,08]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf									
520	3,20 (2,38)	3,49 (0,07)	0,33 (0,09)	519	3,25 (2,32)	3,63 (0,07)	0,49 (0,09)	-0,15 [-0,35; 0,05] p=0,1308	-0,08 [-0,20; 0,04]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges' g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD < 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomised Controlled Trial; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standardfehler (*Standard Error*); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Quelle: (74)

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108 - OPTIMUM:
Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: -0,12 [-0,40; 0,16]; p = 0,4043).

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf - OPTIMUM:
Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: -0,15 [-0,35; 0,05]; p = 0,1308).

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1.8 aufgeführt.

4.3.1.3.1.6 Morbidität – Fatigue (FSIQ)

Tabelle 4-52: Operationalisierung von *Fatigue messen mittels FSIQ-RMS*

Studie	Operationalisierung
OPTIMUM	In der OPTIMUM-Studie wurde Fatigue mit dem FSIQ-RMS-Fragebogen erhoben. Bei dem *FSIQ-RMS* handelt es sich um ein 20 Items umfassendes PRO-Instrument zur Bewertung Fatigue-bezogener Symptome und deren Auswirkungen auf das Leben von Patienten mit RMS. Der Fragebogen besteht aus 2 Abschnitten: Abschnitt 1 (*FSRQ-RMS-Symptom*) ist ein Fragebogen in Form eines Tagebuches und wird an sieben aufeinanderfolgenden Tagen ausgefüllt. Abschnitt 2 (*FSRQ-RMS-Impact*) ist ein Wochentagebuch und wird nur am letzten Tag der sieben aufeinanderfolgenden Tage beantwortet, an denen die Tagebücher zu Abschnitt 1 ausgefüllt wurden.

Die Erhebung des *FSIQ-RMS* erfolgt während der Prä-Randomisierungsphase[a], zu Baseline, zu Woche 12, 24, 60, 84, zum Ende der Behandlungsphase zu Woche 108 (+/- 7 Tage), sowie zum Zeitpunkt des vorzeitigen Endes der Studienbehandlung (+/- 7 Tage). Ebenso wurde der *FSIQ-RMS* zu jedem nicht planmäßigen Besuch im Falle eines Schubes (+/- 7 Tage) sowie anderen nicht planmäßigen Besuchen erhoben.

Alle Übersetzungen des FSIQ-RMS-Fragebogens waren vor Behandlungsbeginn in der Studie verfügbar.

Der FSIQ-RMS wurde während der Prä-Randomisierungsphase wie folgt ausgefüllt: Zum Zeitpunkt des Screenings wurde Patienten, die aufgrund der bei der zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Untersuchungen als für die Studie geeignet erschienen (aber bevor die Laborergebnisse vorlagen), ein Tablet ausgehändigt, auf dem der FSIQ-RMS installiert war. Sobald die Laborergebnisse die Eignung des Patienten bestätigten und unter der Voraussetzung, dass keine in der Zwischenzeit durchgeführten Untersuchungen für einen Ausschluss des Patienten aus der Studie sprachen, kontaktierte der Koordinator des Studienzentrums den Patienten und bat ihn, den FSIQ-RMS auszufüllen. Der Patient füllte die Symptoms-Domäne (d. h. Abschnitt 1 des Fragebogens) sieben Tage lang Zuhause aus. Am siebten Tag füllte der Patient auch die Impact-Domäne (d. h. Abschnitt 2 des Fragebogens) aus. Die Informationen aus dieser Bewertung wurden als Baseline-Daten für den FSIQ-RMS herangezogen. Idealerweise wurde der FSIQ-RMS in den sieben aufeinanderfolgenden Tagen vor der Randomisierung ausgefüllt.

Nach der Randomisierung wurde die Symptoms-Domäne des *FSIQ-RMS* von dem Patienten täglich Zuhause ausgefüllt, beginnend am Abend des Tages des Besuchs, während der der *FSIQ-RMS* ausgehändigt wurde, sowie während der darauffolgenden sechs Tage (d. h. über sieben Tage insgesamt). Am siebten Tag füllten die Patienten auch die Impact-Domäne des *FSIQ-RMS* aus. Die Patienten gaben das ausgefüllte *FSIQ-RMS*-Tagebuch bei der nächsten geplanten Untersuchung zurück.

Zur Beurteilung der Fatigue gemessen mittels des *FSIQ-RMS* werden im vorliegenden Nutzendossier folgende Auswertungen dargestellt:

- Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ- RMS *Symptoms Score* um 15 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS *Symptoms Score* um 15 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ- RMS *Symptoms Score* um 6,3 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS *Symptoms Score* um 6,3 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -*Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt* um 15 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -*Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt* um 15 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-*Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt* um 15 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-*Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt* um 15 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-*Impact - Subdomäne physischer Effekt* um 15 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-*Impact - Subdomäne physischer Effekt* um 15 Punkte bis Woche 108

	Es wurden Scoring-Algorithmen entwickelt, um den Score der *FSIQ-RMS* für die Symptom Domäne auf einen Wert zwischen 0 und 100 zu standardisieren, wobei ein höherer Score eine stärker ausgeprägte Fatigue bedeutet. Der Schwellenwert von 15% liegt dementsprechend bei 15 Punkten. Für jede der drei FSIQ-RMS-Impact Subdomänen (*kognitiv/emotional, Bewältigungseffekt, physisch)* wird ein Wert von 0 bis 100 (höherer Wert bedeutet eine größere Auswirkung der Müdigkeit) aus den Punktwerten der Items in den jeweiligen Unterbereichen berechnet. Ein Gesamtscore wird für den *FSIQ-RMS-Impact* nicht berechnet, da das Forschungsinteresse derzeit auf den einzelnen Konstrukten liegt. Die (MID für den *FSIQ-RMS-S* wurde auf Basis einer ankerbasierten Methode mit verblindeten Daten der OPTIMUM-Studie zu Woche 108 abgeleitet, wobei die *PGI-S of Fatigue* als Anker herangezogen wurde. Es wurde eine MID von 6,3 Punkten ermittelt (Abschnitt 4.2.5.2.3.4.1). Die Daten auf dem Tablet wurden vom Anbieter gesammelt, der die Ergebnisse an den Sponsor sendete. Baselinedaten für den FSIQ-RMS Symptom Score sind nur für ca. 80% der Probanden verfügbar. Die Gründe für das Fehlen der Baseline-Scores waren hauptsächlich auf die Art der Erhebung des Fragebogens und die Einhaltung dieser Vorgehensweise durch die Probanden während der Prä-Randomisierungsphase zurückzuführen, obwohl zum Screening (Besuch 1) eine Schulung zum Ausfüllen des Fragebogens durchgeführt wurde. Während der Studie wurden Fehler bei der Kontaktaufnahme mit dem Probanden zur Erinnerung mit dem Fragebogen zu starten beobachtet. Auf der Ebene des Sponsors wurde ein Meldesystem implementiert, um den Beginn des Ausfüllens des FSIQ-RMS-Fragebogens während der Prä-Randomisierung genau zu überwachen und das Studienzentrum im Voraus über den Telefonanruf beim Probanden zu informieren. Die meisten der Probanden waren neu im Umgang mit dem elektronischen Gerät und mussten den Fragebogen zum ersten Mal zu Hause ausfüllen. In einigen Fällen führte dies zum unvollständigen Ausfüllen des FSIQ-RMS. Der FSIQ-RMS Impact Fragebogen wurde am 7. und letzten Tag des FSIQ-RMS Symptom Fragebogen ausgefüllt. Probanden, die den FSIQ-RMS Symptom Fragebogen an Tag 7 nicht ausgefüllt haben, verpassen somit auch den FSIQ-RMS Impact Fragebogen. Ungefähr 40% der Teilnehmer verpassten mindestens einen Tag des FSIQ-RMS Symptom Fragebogen und in der Konsequenz wahrscheinlich auch den Impact Fragebogen. Die Analysen wird auf Grundlage der ITT Population durchgeführt.
Abkürzungen: FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; MID: Minimal Important Difference (minimale relevante Differenz); PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patient Reported Outcomes; RMS: schubförmige Multiple Sklerose	

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Fatigue gemessen mittels FSIQ* 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
OPTIMUM	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt *Fatigue gemessen mittels FSIQ* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, die Untersucher als auch die Datenerheber verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Fatigue gemessen mittels FSIQ* ist somit als niedrig einzustufen.

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 4-54: Compliance für den *FSIQ-RMS-Symptom Skala* in der Studienpopulation

Besuche	***Compliance*** **ITT-Population [a]** **n (%)**			
	Ponesimod		**Teriflunomid**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Baseline	567	474 (83,6%)	566	468 (82,7%)
Woche 12	567	476 (84,0%)	566	485 (85,7%)
Woche 24	567	485 (85,5%)	565	497 (88,0%)
Woche 60	567	474 (83,6%)	564	487 (86,3%)

Woche 84	567	453 (79,9%)	564	458 (81,2%)
Woche 108	567	397 (70,0%)	564	377 (66,8%)

a: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen;

Quelle: (74)

Die Rücklaufquoten für die *FSIQ-RMS-Symptom Skala* liegen zu Baseline im Ponesimod-Arm bei 83,6% und im Teriflunomid-Arm bei 82,7%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis Woche 84 bei über 70%. Im Ponesimod Studienarm liegt die Rücklaufquote zu Woche 108 bei 70%, im Teriflunomid Studienarm liegt die Rücklaufquote zu Woche 108 unter 70%.

Tabelle 4-55: Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS-Symptom Skala* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OPTIMUM	**Ponesimod**			**Teriflunomid**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	567			566		
Baseline	474	31,91	20,397	468	32,75	19,143
Woche 12	476	31,00	20,115	485	33,19	19,607
Woche 24	485	30,54	20,721	497	32,39	20,852
Woche 60	474	30,10	21,135	487	33,85	21,368
Woche 84	453	30,16	21,627	458	33,02	21,574
Woche 108	397	30,49	21,138	377	34,08	21,519

Abkürzungen: FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: not available (nicht verfügbar); SD: Standard Deviation (Standardabweichung);

Quelle: CSR (67)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *FSIQ-RMS-Symptom Skala* im Behandlungsarm bei 31,91 und im Kontrollarm bei 32,75. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt zu Woche 108 liegt im Behandlungsarm bei 30,49 und im Kontrollarm bei 34,08.

In der Abbildung 4-17 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS-Symptom Skala* grafisch dargestellt.

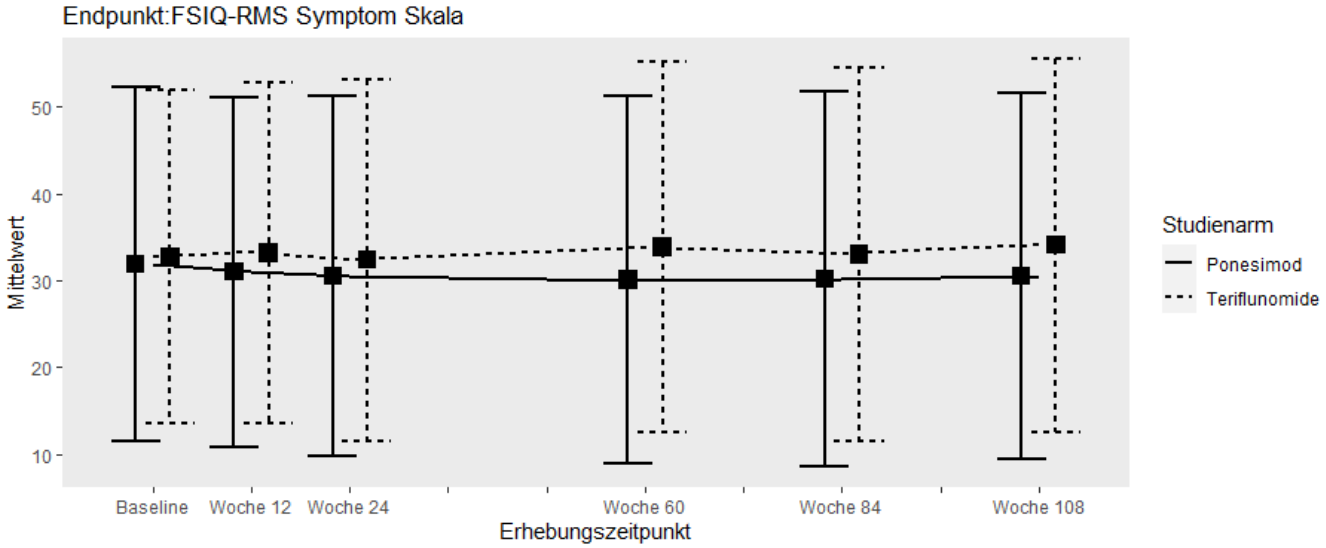


Abbildung 4-17: Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS-Symptom Skala* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Abkürzung: FSIQ-RMS: *Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis*

Tabelle 4-56: Compliance für den *FSIQ-RMS-Impact Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt* in der Studienpopulation

Besuche	***Compliance*** **ITT-Population** [a] **n (%)**			
	Ponesimod		**Teriflunomid**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Baseline	567	369 (65,1%)	566	360 (63,6%)
Woche 12	567	384 (67,7%)	566	385 (68,0%)
Woche 24	567	395 (69,7%)	565	417 (73,8%)
Woche 60	567	410 (72,3%)	564	416 (73,8%)
Woche 84	567	398 (70,2%)	564	417 (73,9%)
Woche 108	567	336 (59,3%)	564	314 (55,7%)

a: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen;

Quelle: (74)

Die Rücklaufquoten für die *FSIQ-RMS-Impact Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt* liegen zu Baseline sowohl im Ponesimod-Arm als auch im Teriflunomid-Arm unter 70%.

Tabelle 4-57: Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS-Impact Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OPTIMUM	**Ponesimod**			**Teriflunomid**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	567			564		
Baseline	369	20,79	17,046	360	20,26	16,509
Woche 12	384	19,92	16,862	385	20,27	17,063
Woche 24	395	19,68	17,117	417	21,56	17,728
Woche 60	410	19,33	16,985	416	21,08	17,625
Woche 84	398	19,23	17,32	417	21,8	18,676
Woche 108	336	19,45	17,828	314	21,78	18,233

Abkürzungen: FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standard Deviation (Standardabweichung);

Quelle: CSR (67)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *FSIQ-RMS-Impact Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt* im Behandlungsarm bei 20,79 und im Kontrollarm bei 20,26. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt zu Woche 108 liegt im Behandlungsarm bei 19,45 und im Kontrollarm bei 21,78.

In der Abbildung 4-18 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS-Impact Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt* grafisch dargestellt.

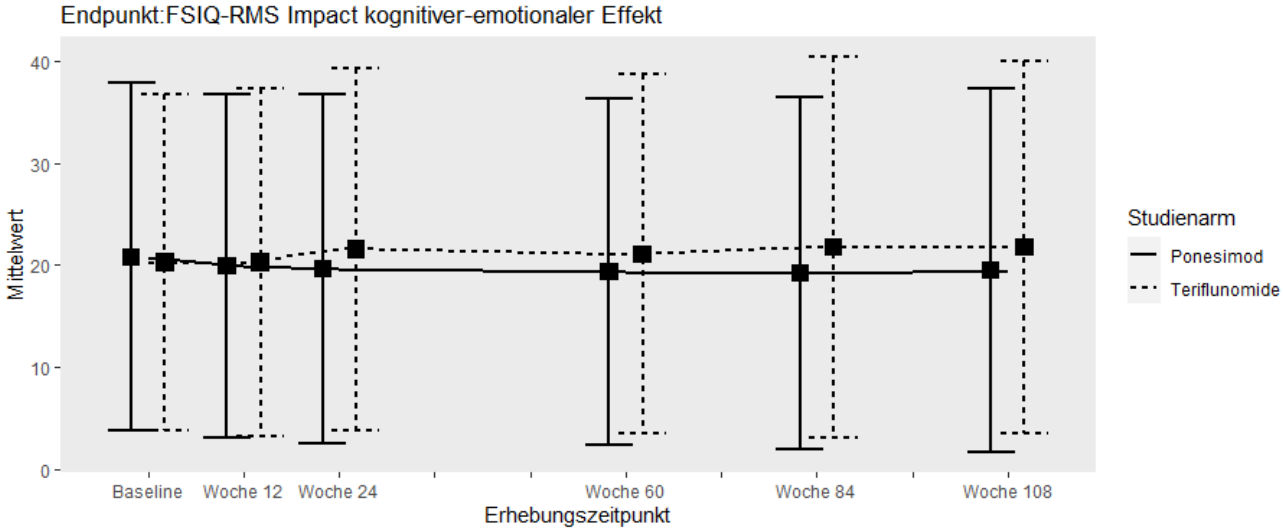


Abbildung 4-18: Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS-Impact Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Abkürzung: FSIQ-RMS: *Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis*

Tabelle 4-58: Compliance für den *FSIQ-RMS Impact Subdomäne Bewältigungseffekt* in der Studienpopulation

Besuche	***Compliance*** **ITT-Population** [a] **n (%)**			
	Ponesimod		**Teriflunomid**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Baseline	567	369 (65,1%)	566	360 (63,6%)
Woche 12	567	384 (67,7%)	566	385 (68,0%)
Woche 24	567	395 (69,7%)	565	417 (73,8%)
Woche 60	567	410 (72,3%)	564	416 (73,8%)
Woche 84	567	398 (70,2%)	564	417 (73,9%)
Woche 108	567	336 (59,3%)	564	314 (55,7%)

a: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen;

Quelle: (74)

Die Rücklaufquoten für die *FSIQ-RMS Impact Subdomäne* Bewältigungseffekt liegen zu Baseline sowohl im Ponesimod-Arm als auch im Teriflunomid-Arm unter 70%.

Tabelle 4-59: Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS Impact Subdomäne Bewältigungseffekt* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OPTIMUM	**Ponesimod**			**Teriflunomid**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	567			566		
Baseline	369	28,66	19,98	360	28,61	19,43
Woche 12	384	27,84	20,22	385	28,86	20,17
Woche 24	395	27,19	19,31	417	29,08	20,52
Woche 60	410	26,26	19,78	416	29,80	21,04
Woche 84	398	26,32	20,79	417	29,68	21,66
Woche 108	336	27,63	20,68	314	30,46	21,68

Abkürzungen: FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: not available (nicht verfügbar); SD: Standard Deviation (Standardabweichung);

Quelle: CSR (67)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *FSIQ-RMS Impact Subdomäne Bewältigungseffekt* im Behandlungsarm bei 28,66 und im Kontrollarm bei 28,61. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt zu Woche 108 liegt im Behandlungsarm bei 27,63 und im Kontrollarm bei 30,46.

In der Abbildung 4-19 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS Impact Subdomäne Bewältigungseffekt* grafisch dargestellt.

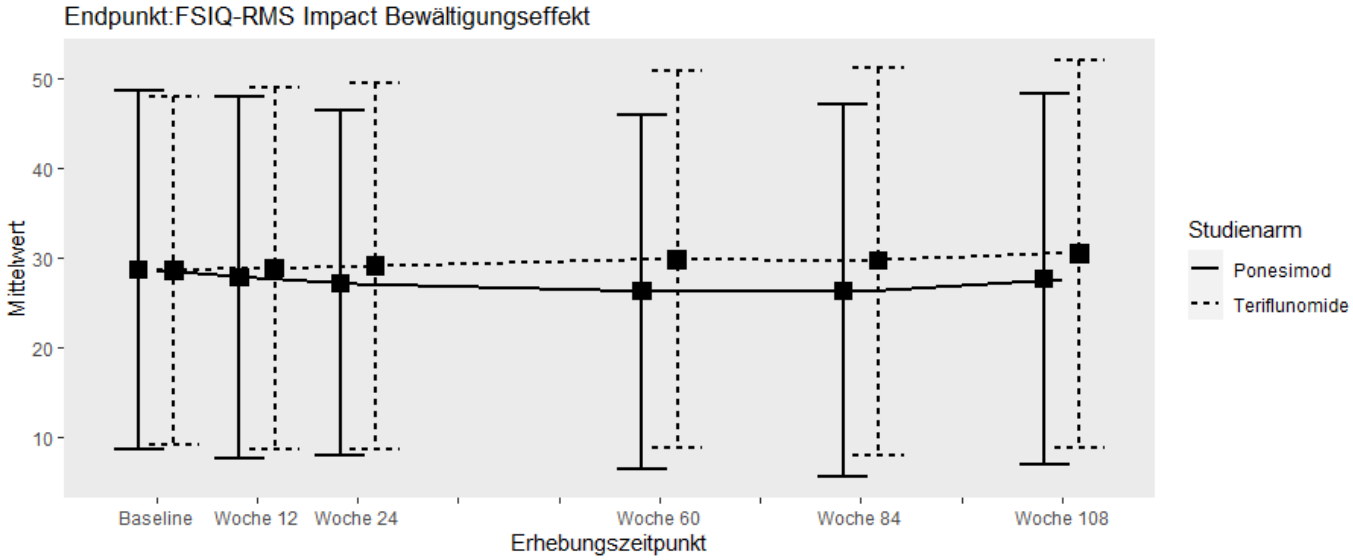


Abbildung 4-19: Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS Impact Subdomäne Bewältigungseffekt* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Abkürzung: FSIQ-RMS: *Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis*

Tabelle 4-60: Compliance für den *FSIQ-RMS Impact Subdomäne physischer Effekt* in der Studienpopulation

Besuche	***Compliance*** **ITT-Population** [a] **n (%)**			
	Ponesimod		**Teriflunomid**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Baseline	567	369 (65,1%)	566	360 (63,6%)
Woche 12	567	384 (67,7%)	566	385 (68,0%)
Woche 24	567	395 (69,7%)	565	417 (73,8%)
Woche 60	567	410 (72,3%)	564	416 (73,8%)
Woche 84	567	398 (70,2%)	564	417 (73,9%)
Woche 108	567	336 (59,3%)	564	314 (55,7%)

a: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen;

Quelle: (74)

Die Rücklaufquoten für die *FSIQ-RMS Impact Subdomäne physischer Effekt* liegen zu Baseline sowohl im Ponesimod-Arm als auch im Teriflunomid-Arm unter 70%.

Tabelle 4-61: Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS Impact Subdomäne physischer Effekt* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OPTIMUM	**Ponesimod**			**Teriflunomid**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	567			566		
Baseline	369	26,31	22,01	360	26,14	21,31
Woche 12	384	25,29	22,15	385	26,36	21,75
Woche 24	395	24,37	21,79	417	27,19	23,05
Woche 60	410	23,70	22,31	416	27,28	23,39
Woche 84	398	23,44	22,69	417	26,99	23,83
Woche 108	336	25,30	23,49	314	27,98	23,90

Abkürzungen: FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: not available (nicht verfügbar); SD: Standard Deviation (Standardabweichung);

Quelle: CSR (67)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *FSIQ-RMS Impact Subdomäne physischer Effekt* im Behandlungsarm bei 26,31 und im Kontrollarm bei 26,14. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt zu Woche 108 liegt im Behandlungsarm bei 25,30 und im Kontrollarm bei 27,98.

In der Abbildung 4-20 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS Impact Subdomäne physischer Effekt* grafisch dargestellt.

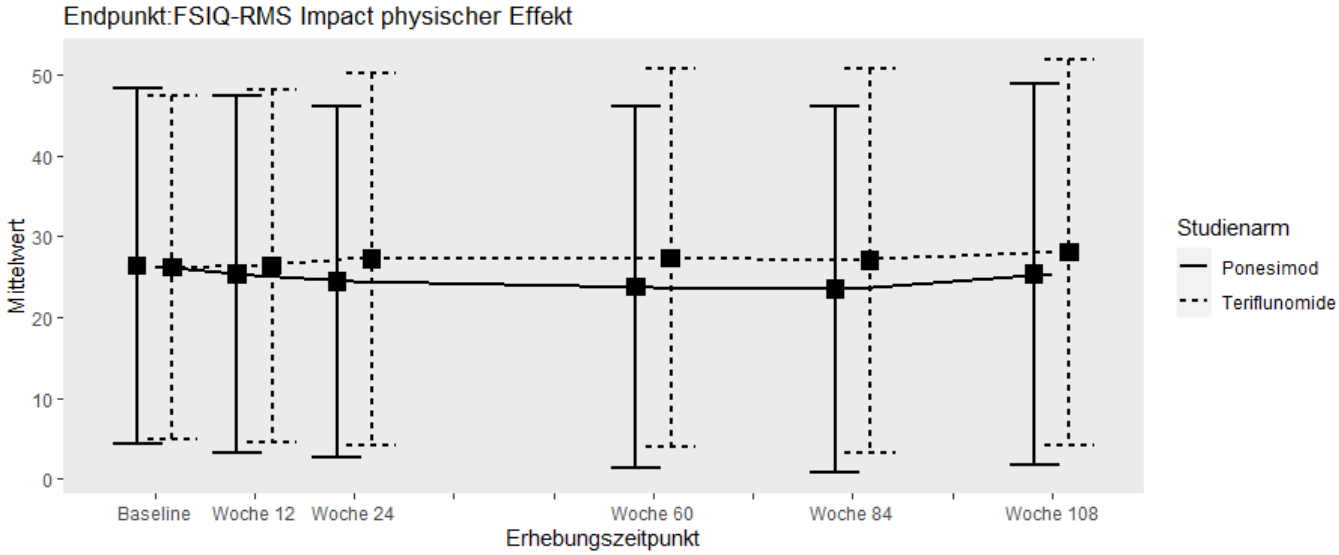


Abbildung 4-20: Verlaufswerte für den Endpunkt *FSIQ-RMS Impact Subdomäne physischer Effekt* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Abkürzung: FSIQ-RMS: *Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis*

Tabelle 4-62: Morbidität – Fatigue (FSIQ) aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod	**Teriflunomid**	**Ponesimod vs. Teriflunomid**		
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**OR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RD [95%-KI] p-Wert [b]**
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS *Symptoms Score* um 15 Punkte bis Woche 108				
121/567 (21,3%)	139/566 (24,6%)	0,83 [0,63; 1,10] p=0,1980	0,87 [0,70; 1,08] p=0,1984	-3,20% [-8,10%; 1,70%] p=0,1974
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS *Symptoms Score* um 15 Punkte bis Woche 108				
114/567 (20,1%)	114/566 (20,1%)	1,00 [0,75; 1,33] p=0,9881	1,00 [0,79; 1,26] p=0,9881	0,00% [-4,70%; 4,60%] p=0,9881
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im *FSIQ-RMS Symptoms Score* um 6,3 Punkte bis Woche 108				
208/567 (36,7%)	256/566 (45,2%)	0,70 [0,55; 0,89] p=0,0035	0,81 [0,70; 0,93] p=0,0036	-8,50% [-14,30%; -2,80%] p=0,0033
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS *Symptoms Score* um 6,3 Punkte bis Woche 108				
223/567 (39,3%)	209/566 (36,9%)	1,11 [0,87; 1,41] p=0,4050	1,06 [0,92; 1,24] p=0,4051	2,40% [-3,30%; 8,10%] p=0,4047

Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**OR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RD [95%-KI] p-Wert [b]**
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -*Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt* um 15 Punkte bis Woche 108				
96/567 (16,9%)	119/566 (21,0%)	0,77 [0,57; 1,03] p=0,0791	0,81 [0,63; 1,03] p=0,0799	-4,10% [-8,70%; 0,50%] p=0,0785
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -*Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt* um 15 Punkte bis Woche 108				
93/567 (16,4%)	84/566 (14,8%)	1,13 [0,82; 1,55] p=0,4695	1,10 [0,84; 1,45] p=0,4696	1,60% [-2,70%; 5,80%] p=0,4691
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-*Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt* um 15 Punkte bis Woche 108				
119/567 (21,0%)	136/566 (24,0%)	0,84 [0,64; 1,11] p=0,2206	0,87 [0,70; 1,08] p=0,2211	-3,00% [-7,90%; 1,80%] p=0,2202
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-*Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt* um 15 Punkte bis Woche 108				
114/567 (20,1%)	117/566 (20,7%)	0,97 [0,72; 1,29] p=0,8133	0,97 [0,77; 1,22] p=0,8132	-0,60% [-5,30%; 4,10%] p=0,8132
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-*Impact - Subdomäne physischer Effekt* um 15 Punkte bis Woche 108				
118/567 (20,8%)	143/566 (25,3%)	0,78 [0,59; 1,03] p=0,0752	0,82 [0,67; 1,02] p=0,0759	-4,50% [-9,40%; 0,40%] p=0,0747
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-*Impact - Subdomäne physischer Effekt* um 15 Punkte bis Woche 108				
114/567 (20,1%)	112/566 (19,8%)	1,02 [0,76; 1,36] p=0,8936	1,02 [0,81; 1,28] p=0,8935	0,30% [-4,30%; 5,00%] p=0,8935

a: ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte < 1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RCT: Randomised Controlled Trial; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108 - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS *Symptoms Score* um 15 Punkte bis Woche 108 im Behandlungsarm 121 Ereignisse (21,3%) und im Kontrollarm 139 Ereignisse (24,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108 - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS *Symptoms Score* um 15 Punkte bis Woche 108 im Behandlungsarm 114 Ereignisse (20,1%) und im Kontrollarm 114 Ereignisse (20,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108 - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS *Symptoms Score* um 6,3 Punkte bis Woche 108 im Behandlungsarm 208 Ereignisse (36,7%) und im Kontrollarm 256 Ereignisse (45,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR: 0,70 [0,55; 0,89]; p = 0,0035), das Relative Risiko (RR: 0,81 [0,70; 0,93]; p = 0,0036) und die Risikodifferenz (RD: -8,50% [-14,30%; -2,80%]; p = 0,0033) signifikante Unterschiede.

Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108 - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS *Symptoms Score* um 6,3 Punkte bis Woche 108 im Behandlungsarm 223 Ereignisse (39,3%) und im Kontrollarm 209 Ereignisse (36,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108 - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-*Impact-Score - Subdomäne kognitiv/emotional* um 15 Punkte bis Woche 108 im Behandlungsarm 96 Ereignisse (16,9%) und im Kontrollarm 119 Ereignisse (21,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108 - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -*Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt* um 15 Punkte

bis Woche 108 im Behandlungsarm 93 Ereignisse (16,4%) und im Kontrollarm 84 Ereignisse (14,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108 - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-*Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt* um 15 Punkte bis Woche 108 im Behandlungsarm 119 Ereignisse (21,0%) und im Kontrollarm 136 Ereignisse (24,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108 - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-*Impact-Score - Subdomäne Bewältigung* um 15 Punkte bis Woche 108 im Behandlungsarm 114 Ereignisse (20,1%) und im Kontrollarm 117 Ereignisse (20,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108 - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-*Impact-Score - Subdomäne physisch* um 15 Punkte bis Woche 108 im Behandlungsarm 118 Ereignisse (20,8%) und im Kontrollarm 143 Ereignisse (25,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108 - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-*Impact - Subdomäne physischer Effekt* um 15 Punkte bis Woche 108 im Behandlungsarm 114 Ereignisse (20,1%) und im Kontrollarm 112 Ereignisse (19,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1.8 aufgeführt.

4.3.1.3.1.7 Morbidität - Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von MS (WPAI:MS)

Tabelle 4-63: Operationalisierung von *Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS gemessen mittels WPAI:MS*

Studie	Operationalisierung
OPTIMUM	Die Morbidität wurde mitunter mittels des Work Productivtity and Activity Impairment Questionnaire: Multiple Sclerosis Version 2.0 (WPAI:MS) gemessen. Zur Beurteilung der Morbidität werden MMRM-Analysen des WPAI:MS zu Woche 108 und über den gesamten Studienverlauf durchgeführt. Der Fragebogen besteht aus vier WPAI:MS Subskalen wobei in den nachfolgenden Auswertungen die vierte Subskala, Prozentualer Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS als einzige Subskala Die ersten drei Skalen richten sich an Probanden, die in einem Arbeitsverhältnis stehen. Die vierte Skale umfasst eine Frage zur Einschränkung der täglichen Aktivitäten und ist für alle Probanden beantwortbar, da hier die generelle Beeinträchtigung der Aktivität (Wie sehr wirkte sich Ihre multiple Sklerose in den vergangenen sieben Tagen auf Ihre normalen täglichen Aktivitäten aus (Berufstätigkeit ausgenommen)?) auf einer Skala von 0 (Meine multiple Sklerose hatte keinen Einfluss auf meine täglichen Aktivitäten) bis 10 (Meine multiple Sklerose hat mich völlig an meinen täglichen Aktivitäten gehindert) abgefragt wird. Ein niedrigerer Wert stellt eine geringere Einschränkung dar. Von einer Darstellung der ersten drei Skalen wird aufgrund einer geringen Rücklaufquote für die in einem Berufsverhältnis stehenden Probanden abgesehen. Lediglich der *Prozentuale Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS* wird dargestellt, da hier die Rücklaufquote, durch Einbindung sich nicht in einem Arbeitsverhältnis befindenden Probanden, über 70% liegt. Eine planmäßige Erhebung der Morbidität mittels des WPAI:MS war vorgesehen zur Baseline, zu Woche 12, 24, 60, 84 und zum Ende der Behandlungsphase zu Woche 108 (+/- 7 Tage). Zur Beurteilung der Produktivität und Beeinträchtigung gemessen mit dem WPAI:MS werden im vorliegenden Nutzendossier folgende Auswertungen dargestellt: - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108 Die Analysen wird auf Grundlage der ITT Population durchgeführt.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MS: Multiple Sklerose; WPAI: Work productivity and activity impairment

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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS mittels WPAI:MS* 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
OPTIMUM	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt *Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS mittels WPAI:MS* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, die Untersucher als auch die Datenerheber verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS mittels WPAI:MS* ist somit als niedrig einzustufen.

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 4-65: Compliance für den *Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS mittels WPAI:MS* der Studienpopulation

Besuche	***Compliance*** **ITT-Population [a]** **n (%)**			
	Ponesimod		**Teriflunomid**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Baseline	567	514 (90,7%)	566	515 (91,0%)
Woche 12	567	508 (89,6%)	566	503 (88,9%)
Woche 24	567	488 (86,1%)	565	494 (87,4%)
Woche 60	567	469 (82,7%)	564	476 (84,4%)
Woche 84	567	440 (77,6%)	564	444 (78,7%)
Woche 108	567	436 (76,9%)	564	432 (76,6%)

a: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; WPAI:MS: Work productivity and activity impairment multiple sclerosis

Quelle: (74)

Die Rücklaufquoten für *Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS mittels WPAI:MS* liegen zu Baseline im Ponesimod-Arm bei 90,7% und im Teriflunomid-Arm bei 91,0%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis Woche 108 bei über 70%.

Tabelle 4-66: Verlaufswerte für den Endpunkt *Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS mittels WPAI-MS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OPTIMUM	**Ponesimod**			**Teriflunomid**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	567			566		
Baseline	514	32,43	26,182	515	33,05	26,240
Woche 12	508	30,96	23,727	503	33,64	25,075
Woche 24	488	30,10	23,340	494	33,10	24,839
Woche 60	469	30,19	24,690	476	33,36	25,182
Woche 84	440	29,50	24,703	444	32,73	25,373
Woche 108	436	29,59	24,256	432	33,13	26,192

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: not available (nicht verfügbar); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); WPAI-MS: Work productivity and activity impairment multiple sclerosis

Quelle: CSR (67)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *WPAI:MS* im Behandlungsarm bei 32,43 und im Kontrollarm bei 33,05. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt zu Woche 108 liegt im Behandlungsarm bei 29,59 und im Kontrollarm bei 33,13.

In der Abbildung 4-21 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS mittels WPAI:MS* grafisch dargestellt.

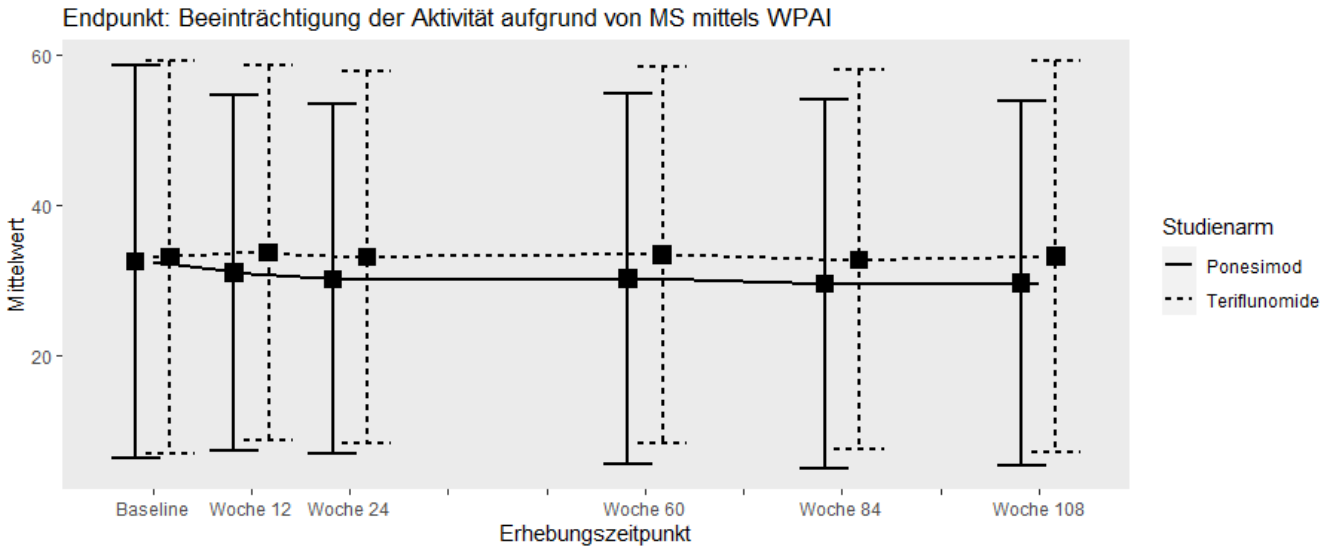


Abbildung 4-21: Verlaufswerte für den Endpunkt *Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS mittels WPAI:MS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: MS: Multiple Sklerose; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Morbidität - Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von MS (WPAI:MS); MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
N [a]	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95%-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf									
514	32,43 (26,18)	30,98 (0,55)	-1,57 (0,70)	515	33,05 (26,24)	33,22 (0,55)	1,43 (0,69)	-3,00 [-4,93; -1,08] p=0,0022	-0,19 [-0,31; -0,07]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108									
401	32,43 (26,18)	30,93 (0,86)	-1,33 (0,93)	402	33,05 (26,24)	33,53 (0,85)	1,69 (0,92)	-3,02 [-5,58; -0,46] p=0,0210	-0,16 [-0,30; -0,02]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert
b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen. Eine LS-MW Differenz bzw. SMD < 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.
c: SMD berechnet als Hedges' g

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); RCT: Randomised Controlled Trial; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; WPAI-MS: Work productivity and activity impairment multiple sclerosis

Quelle: (74)

Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (LS-MW Differenz: -3,00 [-4,93; -1,08]; p = 0,0022). Anhand des Hedges' g kann keine klinische Relevanz festgestellt werden.

Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108 - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (LS-MW Differenz: -3,02 [-5,58; -0,46]; p = 0,0210). Anhand des Hedges' g kann keine klinische Relevanz festgestellt werden.

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1.8 aufgeführt.

4.3.1.3.1.8 Morbidität – Läsionslast im MRT

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Läsionslast im MRT

Studie	Operationalisierung
OPTIMUM	Zur Untersuchung der Krankheitsaktivität wurden MRT-Parameter[a] erhoben. Die MRT-Untersuchung wurde nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. Die Auswertungen erfolgten zentral durch ein verblindetes Zentrum (MIAC). Im Rahmen der OPTIMUM-Studie wurde die Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1 und T2-Läsionen bis Woche 108 als präspezifizierter sekundärer Endpunkt erhoben und war dabei definiert als die Summe aller neuen Gd+ T1-Läsionen und aller neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen aus allen post Baseline MRT-Untersuchungen bis Woche 108, ohne dass Läsionen doppelt gezählt wurden. Wenn der Untersuchungstermin in Woche 108 fehlte, wurden alle Scans nach Baseline bis zum Studienende berücksichtigt. Wenn das Baseline-MRT fehlte, konnten neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen im Vergleich zu Baseline nicht bewertet werden und folglich wurde der Endpunkt als fehlend betrachtet. Das Baseline-MRT wurde als fehlend betrachtet, sofern zu Baseline keine Gd+ T1-Läsionen vorhanden waren. Bei Patienten mit mindestens einem ungeplanten MRT-Scan nach Baseline musste bei der Auswertung darauf geachtet werden, dass die Läsionen nicht doppelt gezählt werden. Es galt der folgende Algorithmus: • Wenn ein Patient ein ungeplantes MRT hatte, welches die letzte verfügbare MRT im betrachteten Zeitraum war (d. h., wenn der MRT-Scan in Woche 108 fehlte, das letzte MRT-Ergebnis bis zum Studienende): Berücksichtige diese letzte ungeplante MRT bei der Ableitung der Anzahl der aktiven kombinierten Gd+ T1 und T2-Läsionen auf die gleiche Weise wie bei planmäßigen Besuchen. • Wenn ein Patient ein ungeplantes MRT hatte, welches nicht das letzte verfügbare MRT für den Patienten ist: Berücksichtige dieses außerplanmäßige MRT nicht. Begründung: Neue / vergrößerte Läsionen bei der unplanmäßigen MRT sowie bei der späteren planmäßigen MRT werden in Bezug auf den vorherigen planmäßigen Besuch gemeldet. Die Einbeziehung beider kann zu einer Doppelzählung führen. Um variierende Beobachtungszeiten zu berücksichtigen, z. B. aufgrund eines vorzeitigen Studienabbruches oder fehlender MRT-Auswertungen, wurde die Analyse wie folgt angepasst: Zeit bis zum letzten MRT (Jahre) = (Datum des letzten MRT, welches bei der Ableitung der Anzahl der aktiven kombinierten Gd+ T1 und T2-Läsionen berücksichtigt wurde – Datum der Randomisierung + 1) / 365,25 Tage. Eine planmäßige MRT Untersuchung war vorgesehen zu Baseline, zu Woche 60 (+/- 7 Tage) und zum Ende der Behandlungsphase zu Woche 108 (+/- 7 Tage) sowie beim vorzeitigen Ende der Studienbehandlung. Außerdem wurde eine MRT Untersuchung zu jedem nicht geplantem Besuch durchgeführt. Im Falle eines vorzeitigen Studienabbruches musste die MRT Untersuchung nicht durchgeführt werden, sofern diese zu Woche 60 nicht länger als vier Wochen zurücklag. Um fehlende MRT-Scans und folglich variierende Nachbeobachtungszeiten zu berücksichtigen, wird die log-transformierte Zeit bis zum letzten Post-Baseline-MRT als Offset im Modell verwendet. Probanden ohne Post-Baseline-MRT-Ergebnis werden aus der Analyse ausgeschlossen. Folgende Endpunkte werden zur Beurteilung der Läsionslast im MRT zur Auswertung herangezogen:

• Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende • Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende • Jährliche Rate aktiver Läsionen bis Woche 108 (geändert: Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1 und T2-Läsionen bis Woche 108) Die Analysen wird auf Grundlage der ITT Population durchgeführt.
Abkürzungen: Gd: Gadolinium; ITT: Intention to treat; MIAC: Medical Image Analysis Center (Zentrum für medizinische Bildanalyse); MRT: Magnetresonanztomographie; MTR: magnetization transfer ratio

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 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Läsionslast im MRT* 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**
OPTIMUM	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt *Läsionslast im MRT* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, die Untersucher als auch die Datenerheber verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Läsionslast im MRT* ist somit als niedrig einzustufen.

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 4-70: Ergebnisse für Morbidität – Läsionslast im MRT aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)**	**OR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende				
102/567 (18,0%)	178/566 (31,4%)	0,46 [0,34; 0,62] p<0,0001	0,69 [0,58; 0,81] p<0,0001	-14,80% [-20,20%; -9,40%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende				
301/567 (53,1%)	364/566 (64,3%)	0,59 [0,45; 0,77] p=0,0001	0,84 [0,77; 0,91] p<0,0001	-12,70% [-18,50%; -6,90%] p<0,0001

a: ITT-Population
b: OR inklusive 95%-KI und p-Wert t berechnet mittels Logistischer Regression adjustiert bezüglich EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2).
c: RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Ein OR bzw. RR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RCT: Randomised Controlled Trial; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende - OPTIMUM:
Bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende zeigen sich im Ponesimod-Arm 102 Ereignisse (18,0%) und im Teriflunomid-Arm 178 Ereignisse (31,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR: 0,46 [0,34; 0,62] p < 0,0001), das Relative Risiko (RR: 0,69 [0,58; 0,81]; p < 0,0001) und die Risikodifferenz (RD: -14,80% [-20,20%; -9,40%]; p < 0,0001) signifikante Unterschiede.

Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende - OPTIMUM:
Bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende zeigen sich im Ponesimod-Arm 301 Ereignisse (53,1%) und im Teriflunomid-Arm 364 Ereignisse (64,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR: 0,59 [0,45; 0,77]; p = 0,0001), das Relative Risiko (RR :0,84 [0,77; 0,91]; p < 0,0001) und die Risikodifferenz (RD: -12,70% [-18,50%; -6,90%]; p < 0,0001) signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-71: Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	**Mittlere Inzidenzrate [95%-KI] [b]**	**Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]**	**Mittlere Inzidenzrate [95%-KI] [b]**	**Inzidenzratenverhältnis [95%-KI] p-Wert [b]**
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108				
567	1,41 [1,22; 1,62]	566	3,16 [2,76; 3,63]	0,44 [0,36; 0,54] p<0,0001

a: ITT-Population
b: adjustierte jährliche Schubrate inklusive 95%-KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis inklusive 95%-KI und p-Wert (Gruppenvergleich) berechnet mittels Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable

Ein Ratenverhältnis < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); RCT: Randomised Controlled Trial

Quelle: (74)

Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108 - OPTIMUM:
Bei der Analyse des Endpunktes jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und-T2-Läsionen bis Woche 108 beträgt die mittlere Inzidenzrate im Ponesimod-Arm (1,41 [1,22; 1,62]) und im Teriflunomid-Arm (3,16 [2,76; 3,63]). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Inzidenzratenverhältnis statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Ponesimod (0,44 [0,36; 0,54]; p < 0,0001).

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1.8 aufgeführt.

4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Tabelle 4-72: Operationalisierung von *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels SF-36v2*

Studie	Operationalisierung
OPTIMUM	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des SF-36v2 Fragebogen basierend auf der normbasierten US-Population von 1998 ermittelt. Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden Responderanalysen des SF-36v2 zu Woche 108 und über den gesamten Studienverlauf durchgeführt. Herangezogen werden der MCS und der PCS. Betrachtet werden jeweils die Schwellenwerte von 15% von ≥10,8 Punkten für den MCS und 10,05 Punkten für den PCS. Eine planmäßige Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des SF-36v2 war vorgesehen zu Baseline, zu Woche 12, 24, 60, 84 und zum Ende der Behandlungsphase zu Woche 108 (+/- 7 Tage) sowie zum Zeitpunkt des vorzeitigen Endes der Studienbehandlung (+/- 7 Tage). Außerdem wurde der SF-36v2 zu jedem nicht planmäßigen Besuch im Falle eines Schubes (+/- 7 Tage) erhoben. Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem SF-36v2 werden im vorliegenden Nutzendossier folgende Auswertungen dargestellt: • Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108 • Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108 • Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 • Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 Die Herleitung der Schwellenwerte von 15% als Responskriterium für die beiden Component Summaries MCS und PCS des SF-36v2 werden die Skalenspannweiten der empirischen Minima und Maxima aus der Normstichprobe von 1998 für die Standardform Befragung mit Rückblick auf die vergangenen 4 Wochen verwendet (75). - Bei einem Minimum von 2,0 und einem Maximum von 74,0 für den MCS ergibt sich ein Schwellenwert von 10,8. - Bei einem Minimum von 4,0 und einem Maximum von 71,0 für den PCS ergibt sich ein Schwellenwert von 10,05. Die Analysen wird auf Grundlage der ITT Population durchgeführt.
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary; SF-36v2: Short Form Health 36 Version 2; PCS: Physical Component Summary	

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 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels SF-36* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels SF-36* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, die Untersucher als auch die Datenerheber verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels SF-36* ist somit als niedrig einzustufen.

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 4-74: *Compliance für den SF-36v2 MCS-Score in der Studienpopulation*

Besuche	***Compliance*** **ITT-Population** [a] **n (%)**			
	Ponesimod		**Teriflunomid**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Baseline	567	512 (90,3%)	566	511 (90,3%)
Woche 12	567	509 (89,8%)	566	499 (88,2%)
Woche 24	567	485 (85,5%)	565	492 (87,1%)
Woche 60	567	469 (82,7%)	564	480 (85,1%)
Woche 84	567	440 (77,6%)	564	442 (78,4%)
Woche 108	567	436 (76,9%)	564	426 (75,5%)

a: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary Score; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; SF-36v2: Short Form Health 36 Version 2

Quelle: (74)

Die Rücklaufquoten für die *SF-36v2 MCS-Score* liegen zu Baseline im Ponesimod-Arm bei 90,3% und im Teriflunomid-Arm bei 90,3%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis Woche 108 bei über 70%.

Tabelle 4-75: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 MCS-Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OPTIMUM	**Ponesimod**			**Teriflunomid**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	567			566		
Baseline	512	46,10	10,746	511	45,49	11,006
Woche 12	509	46,86	10,056	499	45,97	10,670
Woche 24	485	46,71	10,324	492	45,97	10,483
Woche 60	469	46,38	10,528	480	45,63	10,878
Woche 84	440	46,41	11,218	442	45,94	11,262
Woche 108	436	46,68	10,831	426	45,72	11,022

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary Score; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Not available (nicht verfügbar); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SF-36v2: Short-Form Health Survey 36 Version 2

Quelle: CSR (67)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *SF-36v2 MCS-Score* im Behandlungsarm bei 46,10 und im Kontrollarm bei 45,49. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt zu Woche 108 liegt im Behandlungsarm bei 46,68 und im Kontrollarm bei 45,72.

In der Abbildung 4-22 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 MCS-Score* grafisch dargestellt.

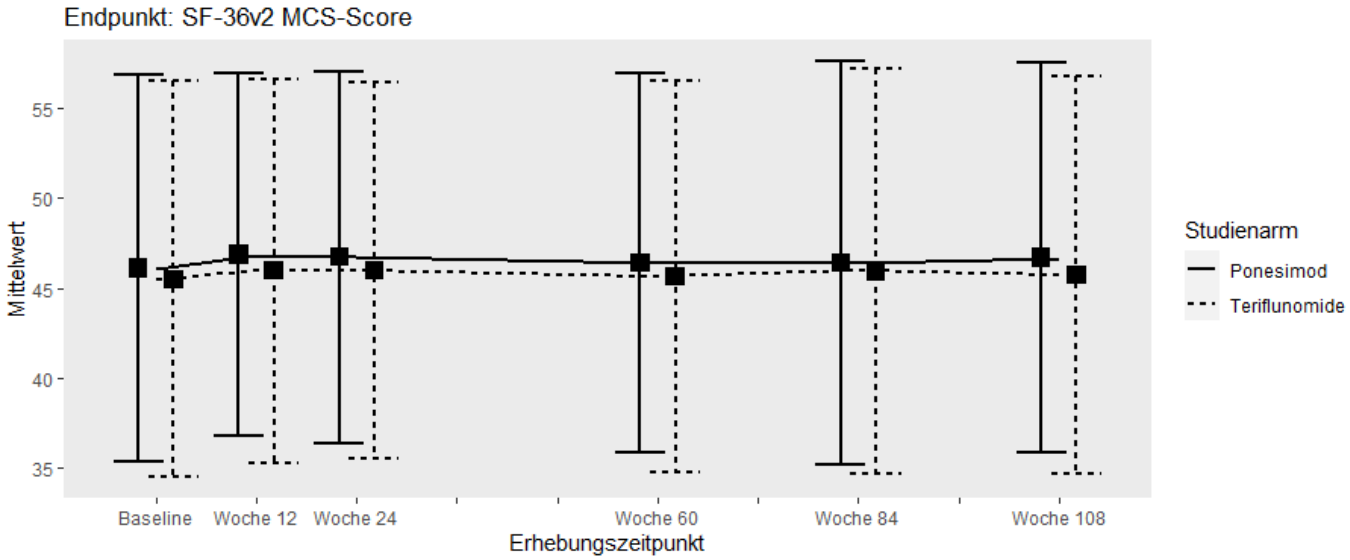


Abbildung 4-22: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 MCS-Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: MCS: *Mental Component Summary Score;* SF-36v2: *Short-Form Health Survey 36 Version 2*

Tabelle 4-76: *Compliance für den SF-36v2 PCS-Score in der Studienpopulation*

Besuche	***Compliance*** **ITT-Population [a]** **n (%)**			
	Ponesimod		**Teriflunomid**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Baseline	567	512 (90,3%)	566	511 (90,3%)
Woche 12	567	509 (89,8%)	566	499 (88,2%)
Woche 24	567	485 (85,5%)	565	492 (87,1%)
Woche 60	567	469 (82,7%)	564	480 (85,1%)
Woche 84	567	440 (77,6%)	564	442 (78,4%)
Woche 108	567	436 (76,9%)	564	426 (75,5%)

a: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; PCS: Physical Component Summary Score; SF-36v2: Short-Form Health Survey 36 Version 2

Quelle: (74)

Die Rücklaufquoten für die *SF-36v2* P*CS-Score* liegen zu Baseline im Ponesimod-Arm bei 90,3% und im Teriflunomid-Arm bei 90,3%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis Woche 108 bei über 70%.

Tabelle 4-77: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 PCS-Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OPTIMUM	**Ponesimod**			**Teriflunomid**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	567			566		
Baseline	512	46,44	9,774	511	45,96	9,501
Woche 12	509	46,06	9,555	499	45,97	9,262
Woche 24	485	46,88	9,498	492	45,41	9,985
Woche 60	469	46,85	9,810	480	45,64	9,891
Woche 84	440	46,96	9,957	442	45,70	9,962
Woche 108	436	46,97	9,811	426	45,71	9,993

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: not available (nicht verfügbar); PCS: Physical Component Summary Score; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SF-36v2: Short-Form Health Survey 36 Version 2

Quelle: CSR (67)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *SF-36v2 PCS-Score* im Behandlungsarm bei 46,44 und im Kontrollarm bei 45,96. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt zu Woche 108 liegt im Behandlungsarm bei 46,97 und im Kontrollarm bei 45,71.

In der Abbildung 4-23 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 PCS-Score* grafisch dargestellt.

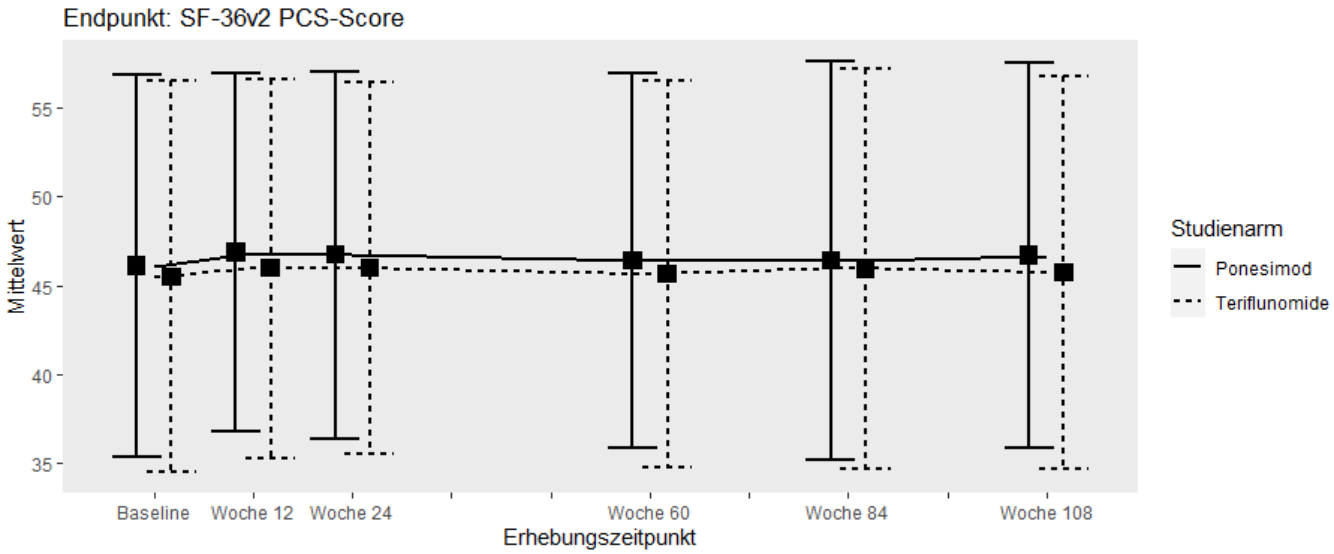


Abbildung 4-23: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 PCS-Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Abkürzungen: PCS: *Physical Component Summary Score*; SF-36v2: *Short-Form Health Survey 36 Version 2*

Tabelle 4-78: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF–36 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod	**Teriflunomid**	**Ponesimod vs. Teriflunomid**		
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**OR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RD [95%-KI] p-Wert [b]**
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108				
58/567 (10,2%)	66/566 (11,7%)	0,86 [0,59; 1,25] p=0,4405	0,88 [0,63; 1,22] p=0,4407	-1,40% [-5,10%; 2,20%] p=0,4402
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108				
65/567 (11,5%)	103/566 (18,2%)	0,58 [0,42; 0,81] p=0,0014	0,63 [0,47; 0,84] p=0,0016	-6,70% [-10,90%; -2,60%] p=0,0014
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108				
116/567 (20,5%)	122/566 (21,6%)	0,94 [0,70; 1,25] p=0,6508	0,95 [0,76; 1,19] p=0,6507	-1,10% [-5,80%; 3,60%] p=0,6506

Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108				
132/567 (23,3%)	133/566 (23,5%)	0,99 [0,75; 1,30] p=0,9310	0,99 [0,80; 1,22] p=0,9310	-0,20% [-5,10%; 4,70%] p=0,9310

a: ITT-Population
b: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte < 1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary Score; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; PCS: Physical Component Summary Score; RCT: Randomised Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36
Quelle: (74)

Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 im Behandlungsarm 58 Ereignisse (10,2%) und im Kontrollarm 66 Ereignisse (11,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 im Behandlungsarm 65 Ereignisse (11,5%) und im Kontrollarm 103 Ereignisse (18,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR: 0,58 [0,42; 0,81]; p = 0,0014), das Relative Risiko (RR: 0,63 [0,47; 0,84]; p = 0,0016) und die Risikodifferenz (RD: -6,70% [-10,90%; -2,60%]; p = 0,0014) signifikante Unterschiede.

Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108 - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108 im Behandlungsarm 116 Ereignisse (20,5%) und im Kontrollarm 122 Ereignisse (21,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108 - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108 im Behandlungsarm 132 Ereignisse (23,3%) und im Kontrollarm 133 Ereignisse (23,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1.8 aufgeführt.

4.3.1.3.1.10 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-79: Operationalisierung von *Verträglichkeit – unerwünschte Ereignisse*

Studie	Operationalisierung
OPTIMUM	Die Kodierung der *unerwünschten Ereignisse* erfolgte gemäß der MedDRA in der Version 22.0 nach System Organ Klassen (SOC) und bevorzugten Begriffen (PT). Alle *unerwünschten Ereignisse*, die nach Studienbeginn (d. h. nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung) und bis zu 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation oder bis zum Beginn der Behandlung in der open-label OPTIMUM - Extensionsstudie oder bis zum letzten Besuch der Nachbeobachtungsphase (d. h. Besuch in Woche 108 der Nachbeobachtungsphase) auftraten, mussten auf eigens für die Dokumentation von *unerwünschten Ereignissen* vorgesehenen Seiten im eCRF festgehalten werden. Die Intensität der klinischen *unerwünschten Ereignisse* wurde auf einer dreistufigen Skala - mild, moderat, schwer – eingestuft und auf speziell dafür vorgesehenen Seiten des eCRF berichtet. Die drei Kategorien der Intensität sind wie folgt definiert: • **Mild:** Das Ereignis kann für den betroffenen Patienten spürbar sein. Es beeinflusst die täglichen Aktivitäten nicht und erfordert in der Regel keine Intervention. • **Moderat:** Das Ereignis kann dem betroffenen Patienten Unbehagen bereiten. Die Ausführung der täglichen Aktivitäten kann beeinflusst und eine Intervention kann erforderlich sein.

- **Schwer:** Das Ereignis kann spürbare Beschwerden verursachen und beeinträchtigt in der Regel die täglichen Aktivitäten. Der Patient ist möglicherweise nicht in der Lage, die Studie fortzusetzen, und eine Behandlung oder Intervention ist normalerweise erforderlich.

Die Erheung der *unerwünschten Ereignisse* erfolgte zu geplanten wie auch ungeplanten Zeitpunkten.

- Zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline
- Während der Behandlungsphase zu den geplanten Besuchen an Tag 1 und 15 (+/- 1 Tage), zu Woche 4 (+/- 3 Tage), zu Woche 12 und 24 (+/- 7 Tage), zwei Erhebungen zwischen Woche 36-48 (+/- 7 Tage), zu Woche 60, 72, 84, 96 und 108 (+/- 7 Tage), sowie zum Zeitpunkt des vorzeitigen Endes der Studienbehandlung (+/- 7 Tage).
- Während des 30 tägigen Follow-Up nach Beendigung der Studientherapie an Tag 15 (- 1 Tag, + 7 Tage) und an Tag 30 (+ 7 Tage)
- Beim Auftreten eines Krankheitsschubs (+/- 7 Tage) und/oder ungeplanten Besuchen erfolgte ebenfalls die Erhebung von *unerwünschten Ereignissen*
- Patienten welche die Studientherapie eher abbrechen werden bis Woche 108 nachbeobachtet mit Erhebungen zu Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 und 108 (+/- 7 Tage)

<u>Übersicht über unerwünschte Ereignisse:</u>

- Jegliche unerwünschten Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum TherapieabbruchTherapieabbruch führen
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
    - Leber- und Gallenerkrankung
    - Hypertonie
    - Lungenerkrankung
    - Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie)
    - Herpes-Infektionen
    - schwere oder schwerwiegende Infektionen
    - Krampfanfälle
    - Makulaödem
    - Malignitäten der Haut
    - Malignitäten außer Malignitäten der Haut
- **Spezifische unerwünschte Ereignisse**

- wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE)
- Suizidgedanken und suizidales Verhalten (eC-SSRS)
  - Selbstmordgedanken
  - Suizidales Verhalten
  - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen
  - Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht
  - Schwerwiegende Suizidgedanken oder suizidales Verhalten

Zu den *unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse* gehören die zu erwartenden Risiken der Behandlung mit Ponesimod und Teriflunomid (z. B. Leberenzym-Anomalien) sowie die Ereignisse, die mit MS-Komorbititäten in Zusammenhang stehen können (z. B. Krampfanfälle oder Schlaganfall). Die Definitionen für AESIs basieren auf dem systematischen Ansatz unter Verwendung von Standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ). Zusätzliche relevanten PT wurden der Suche mit entsprechender Begründung hinzugefügt oder gelöscht (76).

Die Auswertung des *spezifischen unerwünschten Ereignisses MACE* basiert auf einer vordefinierten Liste von bevorzugten Begriffen, die zu relevanten SMQs gehören. Die unerwünschten Ereignisse werden für die Bewertung durch das MACE Adjudication Board ausgewählt. Für jeden Fall, der zur MACE-Bewertung geschickt wird, beurteilen die Board-Mitglieder individuell, ob es sich um einen Myokardinfarkt, einen Schlaganfall oder ein anderes unerwünschtes Ereignis handelt.

Die Auswertung des *spezifischen unerwünschten Ereignisses Suizidgedanken und suizidales Verhalten* wird mit Hilfe der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) erfasst. Bei der C-SSRS handelt es sich um einen validierten Fragebogen, in dem das Suizidrisiko des Patienten anhand einer Reihe zielgerichteter Fragen eingeschätzt werden soll. Entsprechend dieser Fragen ist die C-SSRS in die beiden Teilbereiche Suizidgedanken (von 1 „Wunsch tot zu sein“ bis 5 „aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz“) und suizidales Verhalten (von 6 „vorbereitende Schritte oder vorbereitendes Verhalten“ bis 9 „nicht tödlicher Suizidversuch“) aufgeteilt. Während einer Erstbeurteilung werden sowohl die Lebenszeit als auch die jüngste Suizidalität beurteilt. Die Erhebung der eC-SSRS erfolgte geplant zu Baseline und zu Woche 60 (+/- 7 Tage) und zum Ende der Behandlungsphase zu Woche 108 (+/- 7 Tage) sowie zum Zeitpunkt des vorzeitigen Endes der Studienbehandlung (+/- 7 Tage). Außerdem wurde der eC-SSRS zu jedem nicht planmäßigen Besuch erhoben. Die Auswertung zum Endpunkt *Suizidgedanken und suizidales Verhalten* erfolgt aufgrund seiner Erhebungsform nicht als zeitadjustierte Analyse.

Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet:

<u>Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT:</u>

- *Jegliche UE*, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- *Schwere UE* nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

• *Schwerwiegende UE (SUE)*, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT ohne Schwellenwerte Für alle statistisch signifikanten SOCs und PTs werden entsprechend Subgruppenanalysen durchgeführt. Bei einem positivem p-Interaktionswert werden die entsprechenden Subgruppen in Modul 4.3 dargestellt, wenn entweder mind. 10 Patienten in jeder Subgruppenkategorie bzw. bei binären Subgruppen mind. 10 Ereignisse in einer Subgruppenkategorie aufgetreten sind. Die Analysen werden auf Grundlage der Safety Population durchgeführt.
Abkürzungen: AESIs: UE von besonderem Interesse; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; eCRF: electronic Case Report Form; MACE: Major adverse cardiovascular events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MS: Multiple Sklerose; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SMQs: Standardised MedDRA Queries

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 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt *unerwünschte Ereignisse* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, die Untersucher als auch die Datenerheber verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf

Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *unerwünschte Ereignisse* ist somit als niedrig einzustufen.

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.

4.3.1.3.1.10.1 Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten

Tabelle 4-81: Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche unerwünschten Ereignisse							
502/565 (88,8%)	2,27 [1,64; 2,79]	499/566 (88,2%)	3,29 [2,73; 4,21]	1,07 [0,74; 1,54] p=0,7173	1,01 [0,97; 1,05] p=0,7172	0,70% [-3,00%; 4,40%] p=0,7172	1,13 [0,99; 1,27] p=0,0604
Schwere unerwünschte Ereignisse							
39/565 (6,9%)	NA [NA; NA]	26/566 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,92; 2,57] p=0,0954	1,50 [0,93; 2,43] p=0,0980	2,30% [-0,40%; 5,00%] p=0,0949	1,53 [0,93; 2,51] p=0,0938
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
49/565 (8,7%)	NA [NA; NA]	46/566 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,70; 1,63] p=0,7411	1,07 [0,73; 1,57] p=0,7410	0,50% [-2,70%; 3,80%] p=0,7409	1,07 [0,72; 1,61] p=0,7232
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen							
49/565 (8,7%)	NA [NA; NA]	34/566 (6,0%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,94; 2,34] p=0,0858	1,44 [0,95; 2,20] p=0,0878	2,70% [-0,40%; 5,70%] p=0,0853	1,47 [0,95; 2,27] p=0,0869
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen							
0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/566 (0,4%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,01; 4,17] NA	0,20 [0,01; 4,16] NA	-0,40% [-0,80%; 0,10%] p=0,1566	NA [NA; NA] p=0,9964

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode

c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: Not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RCT: Randomised Controlled Trial; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Jegliche unerwünschten Ereignisse - OPTIMUM:
Bei der Analyse des Endpunktes Jegliche unerwünschten Ereignisse zeigen sich im Ponesimod-Arm 502 Ereignisse (88,8%) und im Teriflunomid-Arm 499 Ereignisse (88,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,27 Monate im Ponesimod-Arm und 3,29 Monate im Teriflunomid-Arm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,13 [0,99; 1,27]; p = 0,0604).

Schwere unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
Bei der Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse zeigen sich im Ponesimod-Arm 39 Ereignisse (6,9%) und im Teriflunomid-Arm 26 Ereignisse (4,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,53 [0,93; 2,51]; p = 0,0938).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
Bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigen sich im Ponesimod-Arm 49 Ereignisse (8,7%) und im Teriflunomid-Arm 46 Ereignisse (8,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,07 [0,72; 1,61]; p = 0,7232).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen - OPTIMUM:
Bei der Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zeigen sich im Ponesimod-Arm 49 Ereignisse (8,7%) und im Teriflunomid-Arm 34 Ereignisse (6,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,47 [0,95; 2,27]; p = 0,0869).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen - OPTIMUM:
Bei der Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen zeigen sich im Ponesimod-Arm 0 Ereignisse (0,0%) und im Teriflunomid-Arm 2 Ereignisse (0,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: NA [NA; NA]; p = 0,9964).

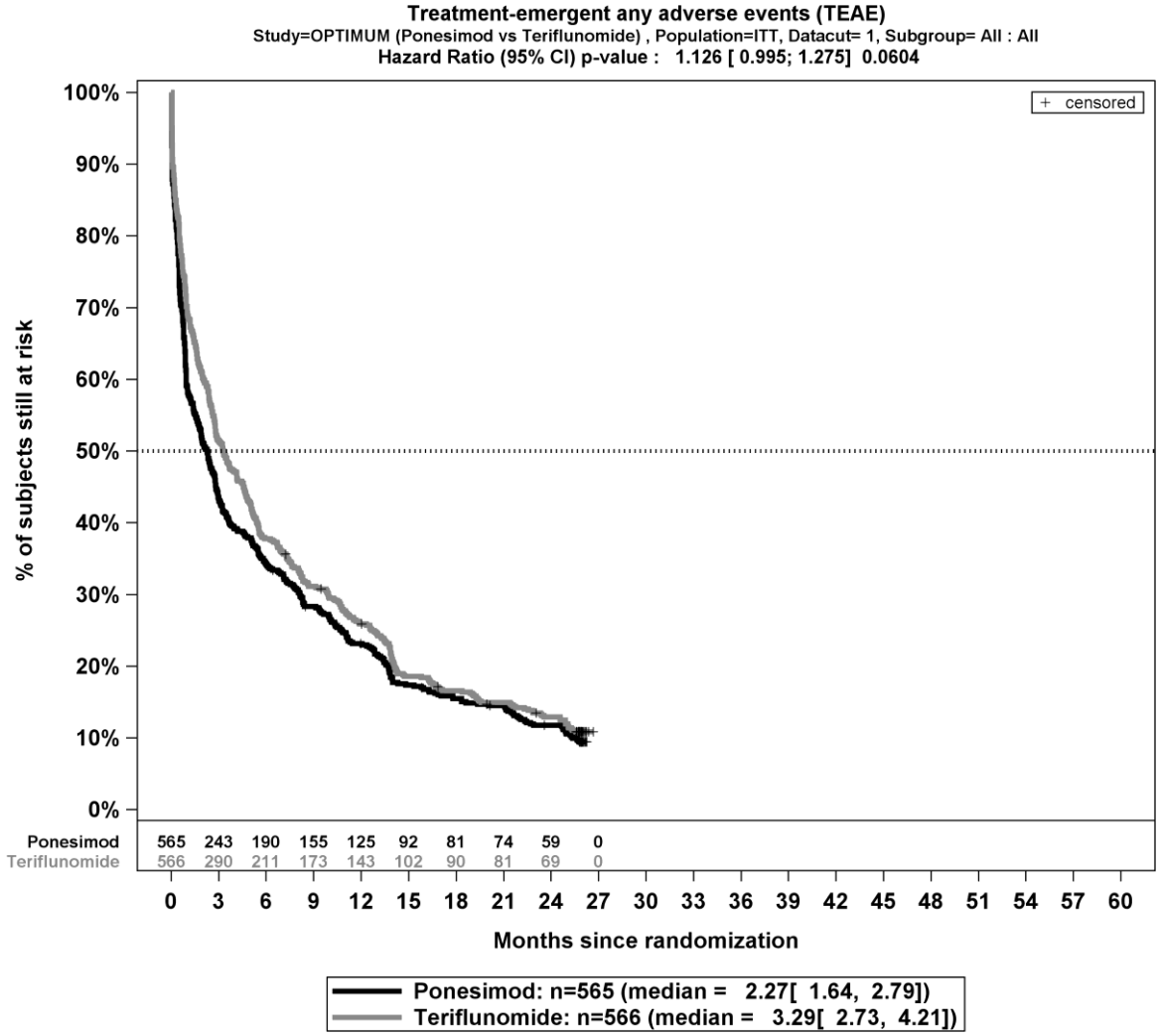


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

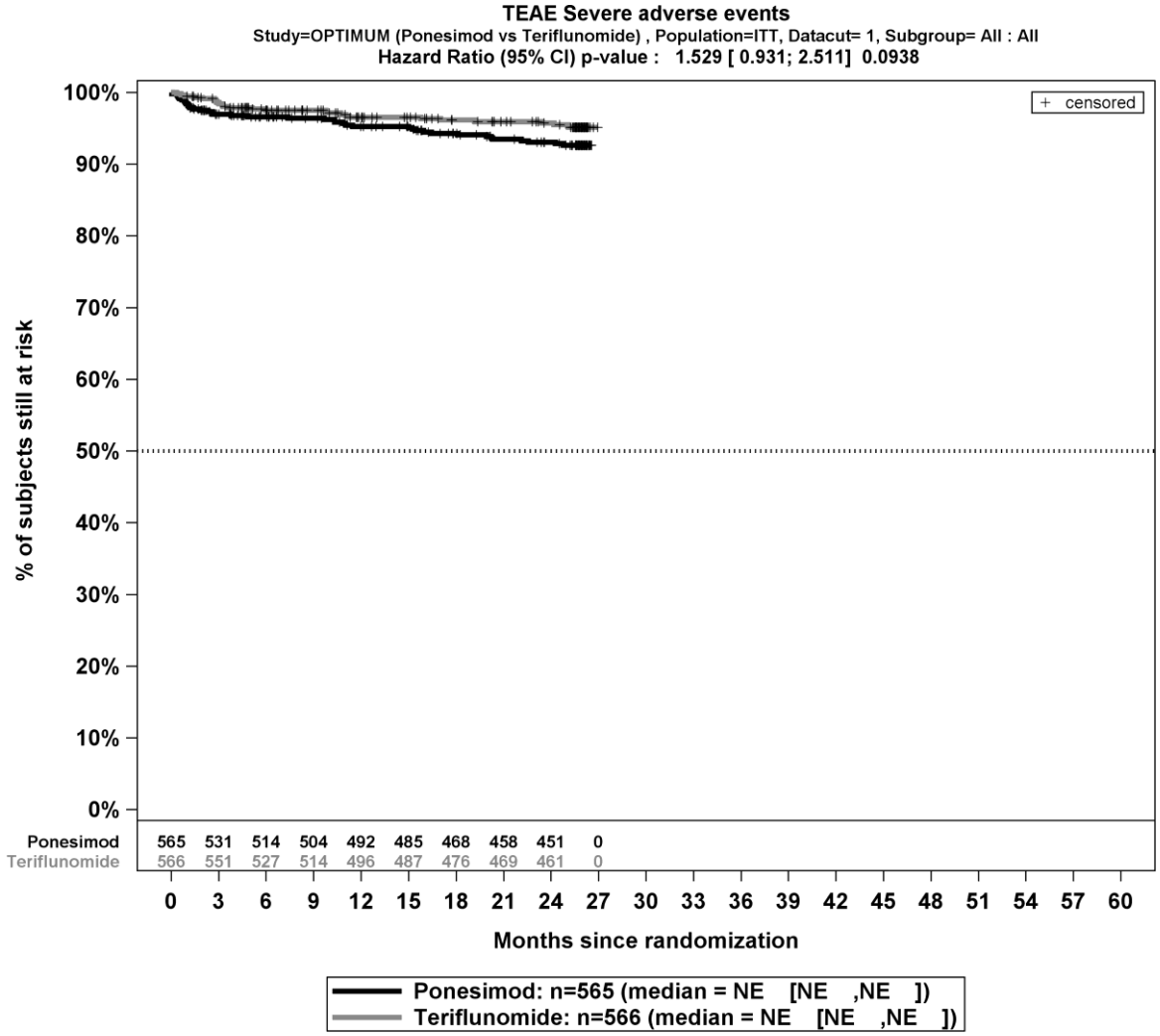


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

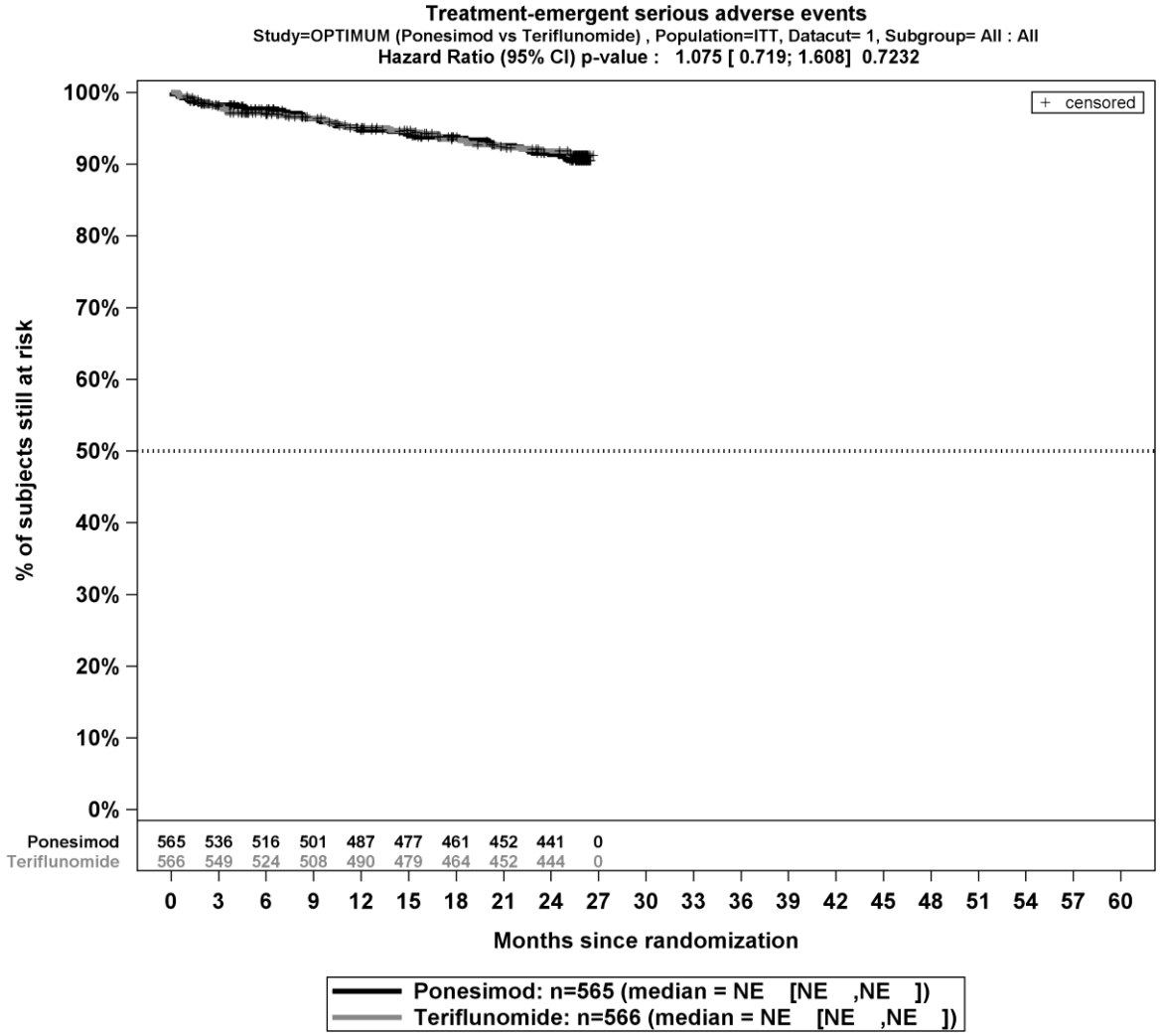


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse (SUE)* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

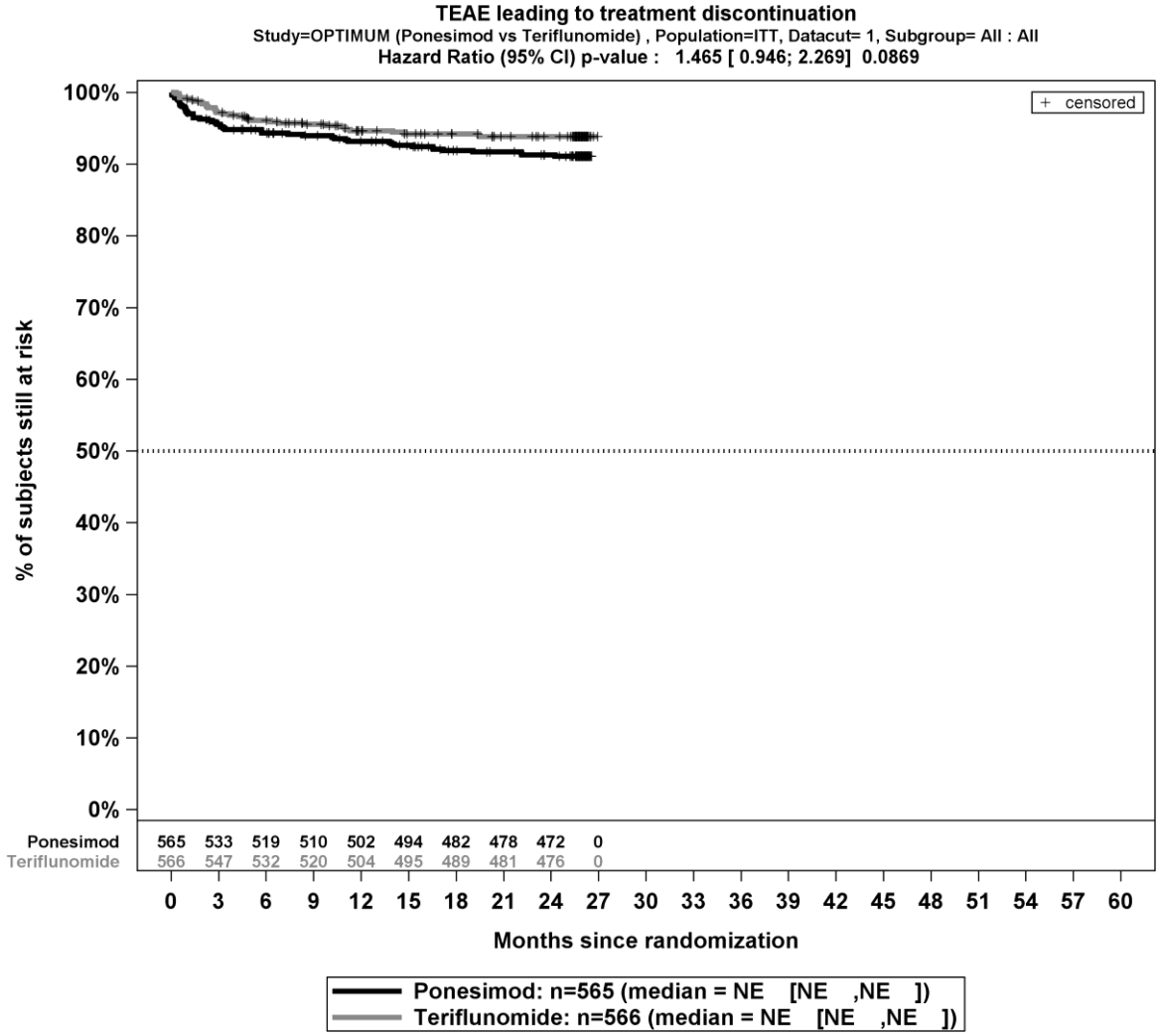


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

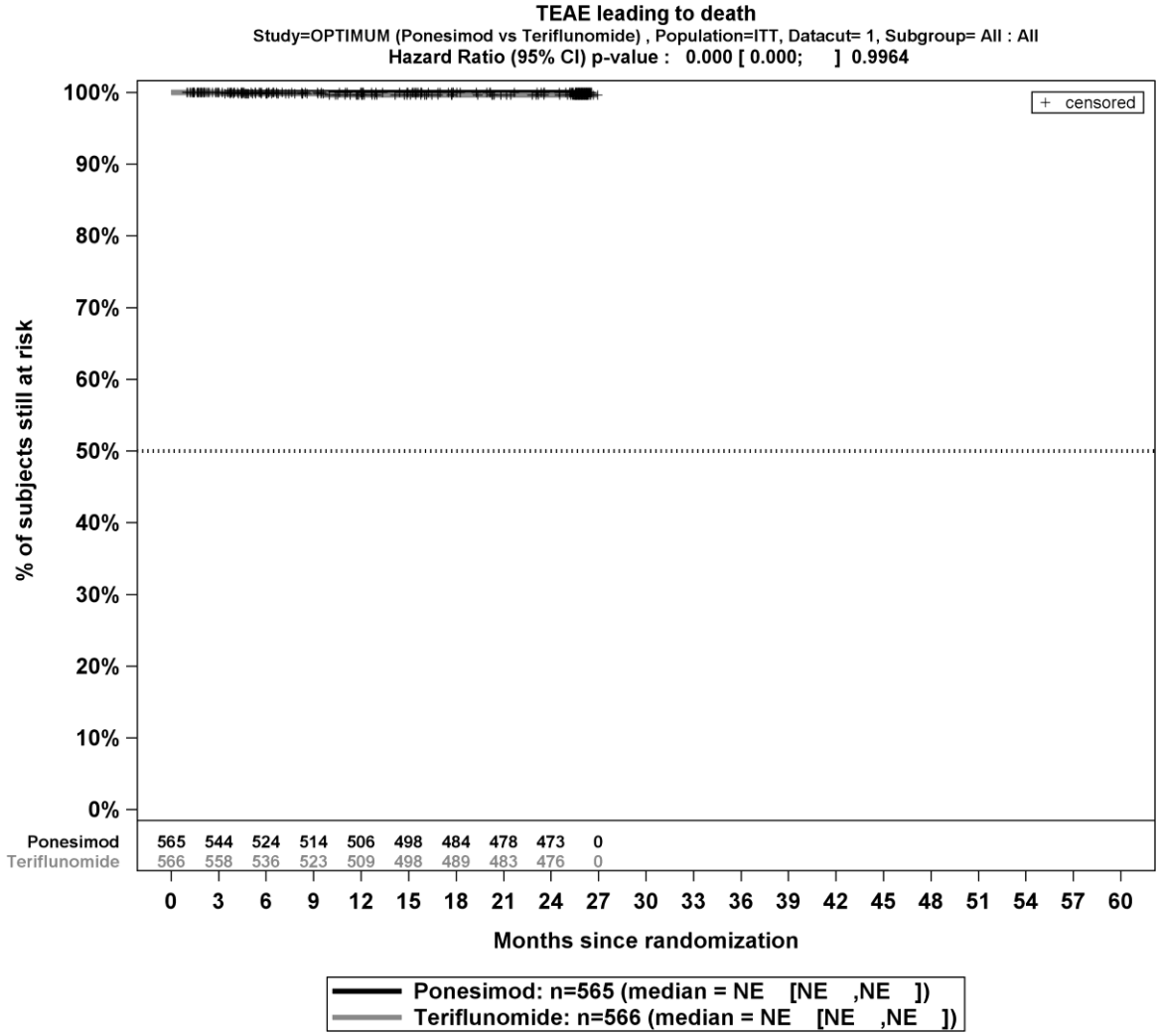


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führen* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1.8 aufgeführt.

4.3.1.3.1.10.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung SOC und PT

4.3.1.3.1.10.2.1 Jegliche unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-82: Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	85/565 (15,0%)	NA [NA; NA]	92/566 (16,3%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,66; 1,26] p=0,5756	0,93 [0,71; 1,21] p=0,5756	-1,20% [-5,40%; 3,00%] p=0,5754	0,94 [0,70; 1,26] p=0,6610
Asthenie	11/565 (1,9%)	NA [NA; NA]	18/566 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,28; 1,29] p=0,1897	0,61 [0,29; 1,28] p=0,1943	-1,20% [-3,10%; 0,60%] p=0,1891	0,62 [0,29; 1,30] p=0,2060
Ermüdung	34/565 (6,0%)	NA [NA; NA]	37/566 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,57; 1,48] p=0,7189	0,92 [0,59; 1,45] p=0,7189	-0,50% [-3,30%; 2,30%] p=0,7188	0,93 [0,58; 1,48] p=0,7571
Fieber	12/565 (2,1%)	NA [NA; NA]	7/566 (1,2%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,68; 4,43] p=0,2460	1,72 [0,68; 4,33] p=0,2518	0,90% [-0,60%; 2,40%] p=0,2456	1,75 [0,69; 4,44] p=0,2396
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	64/565 (11,3%)	NA [NA; NA]	57/566 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,78; 1,66] p=0,4944	1,13 [0,80; 1,58] p=0,4945	1,30% [-2,30%; 4,90%] p=0,4941	1,15 [0,80; 1,64] p=0,4444

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Chirurgische und medizinische Eingriffe								
Gesamte SOC	25/565 (4,4%)	NA [NA; NA]	12/566 (2,1%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,06; 4,30] p=0,0294	2,09 [1,06; 4,11] p=0,0335	2,30% [0,20%; 4,40%] p=0,0291	2,14 [1,07; 4,26] p=0,0303
Endokrine Erkrankungen								
Gesamte SOC	10/565 (1,8%)	NA [NA; NA]	6/566 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,61; 4,66] p=0,3124	1,67 [0,61; 4,56] p=0,3176	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3120	1,69 [0,61; 4,64] p=0,3109
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	76/565 (13,5%)	NA [NA; NA]	60/566 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,91; 1,88] p=0,1407	1,27 [0,92; 1,74] p=0,1419	2,90% [-0,90%; 6,60%] p=0,1402	1,32 [0,94; 1,85] p=0,1121
Dyspnoe	30/565 (5,3%)	NA [NA; NA]	7/566 (1,2%)	NA [NA; NA]	4,48 [1,95; 10,28] p=0,0001	4,29 [1,90; 9,69] p=0,0005	4,10% [2,00%; 6,10%] p=0,0001	4,42 [1,94; 10,06] p=0,0004
Husten	20/565 (3,5%)	NA [NA; NA]	14/566 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,72; 2,89] p=0,2939	1,43 [0,73; 2,81] p=0,2965	1,10% [-0,90%; 3,10%] p=0,2935	1,45 [0,73; 2,86] p=0,2904
Schmerzen im Oropharynx	8/565 (1,4%)	NA [NA; NA]	10/566 (1,8%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,31; 2,04] p=0,6375	0,80 [0,32; 2,02] p=0,6381	-0,40% [-1,80%; 1,10%] p=0,6373	0,81 [0,32; 2,04] p=0,6491
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	28/565 (5,0%)	NA [NA; NA]	34/566 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,49; 1,36] p=0,4376	0,82 [0,51; 1,34] p=0,4382	-1,10% [-3,70%; 1,60%] p=0,4372	0,83 [0,50; 1,37] p=0,4626

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	72/565 (12,7%)	NA [NA; NA]	145/566 (25,6%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,31; 0,58] p<0,0001	0,50 [0,39; 0,64] p<0,0001	-12,90% [-17,40%; -8,30%] p<0,0001	0,46 [0,35; 0,61] p<0,0001
Alopezie	18/565 (3,2%)	NA [NA; NA]	72/566 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,13; 0,38] p<0,0001	0,25 [0,15; 0,41] p<0,0001	-9,50% [-12,60%; -6,40%] p<0,0001	0,24 [0,14; 0,41] p<0,0001
Ausschlag	8/565 (1,4%)	NA [NA; NA]	14/566 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,24; 1,36] p=0,1981	0,57 [0,24; 1,35] p=0,2040	-1,10% [-2,70%; 0,60%] p=0,1974	0,57 [0,24; 1,37] p=0,2098
Ekzem	3/565 (0,5%)	NA [NA; NA]	11/566 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,07; 0,97] p=0,0318	0,27 [0,08; 0,97] p=0,0455	-1,40% [-2,70%; -0,10%] p=0,0313	0,27 [0,08; 0,98] p=0,0471
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	28/565 (5,0%)	NA [NA; NA]	30/566 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,55; 1,58] p=0,7929	0,94 [0,57; 1,54] p=0,7928	-0,30% [-2,90%; 2,20%] p=0,7928	0,94 [0,56; 1,57] p=0,8109
Harndrang	3/565 (0,5%)	NA [NA; NA]	10/566 (1,8%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,08; 1,08] p=0,0513	0,30 [0,08; 1,09] p=0,0667	-1,20% [-2,50%; 0,00%] p=0,0507	0,30 [0,08; 1,10] p=0,0687

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	32/565 (5,7%)	NA [NA; NA]	34/566 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,57; 1,54] p=0,8055	0,94 [0,59; 1,51] p=0,8055	-0,30% [-3,10%; 2,40%] p=0,8054	0,95 [0,59; 1,55] p=0,8497
Anämie	11/565 (1,9%)	NA [NA; NA]	7/566 (1,2%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,61; 4,12] p=0,3402	1,57 [0,61; 4,03] p=0,3443	0,70% [-0,70%; 2,20%] p=0,3399	1,60 [0,62; 4,12] p=0,3333
Neutropenie	6/565 (1,1%)	NA [NA; NA]	13/566 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,17; 1,21] p=0,1063	0,46 [0,18; 1,21] p=0,1154	-1,20% [-2,70%; 0,30%] p=0,1056	0,47 [0,18; 1,23] p=0,1217

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	142/565 (25,1%)	NA [NA; NA]	174/566 (30,7%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,58; 0,98] p=0,0356	0,82 [0,68; 0,99] p=0,0362	-5,60% [-10,80%; -0,40%] p=0,0352	0,79 [0,64; 0,99] p=0,0400
Abdominalschmerz	12/565 (2,1%)	NA [NA; NA]	18/566 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,32; 1,39] p=0,2692	0,67 [0,33; 1,37] p=0,2725	-1,10% [-2,90%; 0,80%] p=0,2687	0,67 [0,32; 1,40] p=0,2871
Diarrhö	20/565 (3,5%)	NA [NA; NA]	44/566 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,25; 0,75] p=0,0021	0,46 [0,27; 0,76] p=0,0028	-4,20% [-6,90%; -1,60%] p=0,0020	0,45 [0,26; 0,76] p=0,0027
Dyspepsie	13/565 (2,3%)	NA [NA; NA]	14/566 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,43; 1,99] p=0,8493	0,93 [0,44; 1,96] p=0,8492	-0,20% [-2,00%; 1,60%] p=0,8492	0,94 [0,44; 2,00] p=0,8782
Erbrechen	11/565 (1,9%)	NA [NA; NA]	18/566 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,28; 1,29] p=0,1897	0,61 [0,29; 1,28] p=0,1943	-1,20% [-3,10%; 0,60%] p=0,1891	0,62 [0,29; 1,30] p=0,2054
Obstipation	17/565 (3,0%)	NA [NA; NA]	21/566 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,42; 1,54] p=0,5130	0,81 [0,43; 1,52] p=0,5136	-0,70% [-2,80%; 1,40%] p=0,5126	0,81 [0,43; 1,54] p=0,5249
Schmerzen Oberbauch	19/565 (3,4%)	NA [NA; NA]	24/566 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,43; 1,45] p=0,4406	0,79 [0,44; 1,43] p=0,4415	-0,90% [-3,10%; 1,40%] p=0,4402	0,79 [0,43; 1,44] p=0,4453
Übelkeit	43/565 (7,6%)	NA [NA; NA]	47/566 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,59; 1,40] p=0,6668	0,92 [0,62; 1,36] p=0,6668	-0,70% [-3,80%; 2,50%] p=0,6666	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6525

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	173/565 (30,6%)	NA [NA; NA]	149/566 (26,3%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,95; 1,60] p=0,1097	1,16 [0,97; 1,40] p=0,1103	4,30% [-1,00%; 9,50%] p=0,1092	1,21 [0,97; 1,51] p=0,0866
Hypästhesie	14/565 (2,5%)	NA [NA; NA]	14/566 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,47; 2,12] p=0,9962	1,00 [0,48; 2,08] p=0,9962	0,00% [-1,80%; 1,80%] p=0,9962	1,01 [0,48; 2,12] p=0,9748
Kopfschmerz	65/565 (11,5%)	NA [NA; NA]	72/566 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,62; 1,27] p=0,5309	0,90 [0,66; 1,24] p=0,5310	-1,20% [-5,00%; 2,60%] p=0,5306	0,90 [0,65; 1,26] p=0,5449
Parästhesie	17/565 (3,0%)	NA [NA; NA]	28/566 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,32; 1,10] p=0,0956	0,61 [0,34; 1,10] p=0,0993	-1,90% [-4,20%; 0,30%] p=0,0950	0,61 [0,33; 1,11] p=0,1048
Schwindelgefühl	28/565 (5,0%)	NA [NA; NA]	15/566 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,92 [1,01; 3,63] p=0,0427	1,87 [1,01; 3,46] p=0,0465	2,30% [0,10%; 4,50%] p=0,0423	1,91 [1,02; 3,58] p=0,0430
Somnolenz	18/565 (3,2%)	NA [NA; NA]	9/566 (1,6%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,91; 4,57] p=0,0789	2,00 [0,91; 4,42] p=0,0853	1,60% [-0,20%; 3,40%] p=0,0785	2,03 [0,91; 4,52] p=0,0829
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	22/565 (3,9%)	NA [NA; NA]	14/566 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,81; 3,15] p=0,1739	1,57 [0,81; 3,04] p=0,1777	1,40% [-0,60%; 3,50%] p=0,1734	1,60 [0,82; 3,13] p=0,1683
Vertigo	13/565 (2,3%)	NA [NA; NA]	7/566 (1,2%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,74; 4,75] p=0,1748	1,86 [0,75; 4,63] p=0,1819	1,10% [-0,50%; 2,60%] p=0,1743	1,89 [0,75; 4,73] p=0,1752

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	60/565 (10,6%)	NA [NA; NA]	58/566 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,71; 1,52] p=0,8379	1,04 [0,74; 1,46] p=0,8378	0,40% [-3,20%; 3,90%] p=0,8378	1,05 [0,73; 1,51] p=0,7868
Hypertonie	45/565 (8,0%)	NA [NA; NA]	44/566 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,67; 1,58] p=0,9052	1,02 [0,69; 1,53] p=0,9052	0,20% [-2,90%; 3,30%] p=0,9052	1,04 [0,69; 1,57] p=0,8585
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	23/565 (4,1%)	NA [NA; NA]	24/566 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,53; 1,72] p=0,8865	0,96 [0,55; 1,68] p=0,8865	-0,20% [-2,50%; 2,20%] p=0,8864	0,97 [0,55; 1,72] p=0,9155
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	36/565 (6,4%)	NA [NA; NA]	28/566 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,79; 2,17] p=0,3000	1,29 [0,80; 2,08] p=0,3013	1,40% [-1,30%; 4,10%] p=0,2996	1,31 [0,80; 2,15] p=0,2833

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	306/565 (54,2%)	19,02 [14,72; 22,08]	295/566 (52,1%)	19,84 [16,46; 24,90]	1,08 [0,86; 1,37] p=0,4922	1,04 [0,93; 1,16] p=0,4921	2,00% [-3,80%; 7,90%] p=0,4919	1,09 [0,93; 1,27] p=0,3116
Atemwegsinfektion	17/565 (3,0%)	NA [NA; NA]	16/566 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,53; 2,13] p=0,8558	1,06 [0,54; 2,09] p=0,8557	0,20% [-1,80%; 2,10%] p=0,8557	1,08 [0,55; 2,14] p=0,8272
Bronchitis	26/565 (4,6%)	NA [NA; NA]	25/566 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,59; 1,83] p=0,8810	1,04 [0,61; 1,78] p=0,8810	0,20% [-2,20%; 2,60%] p=0,8810	1,05 [0,61; 1,83] p=0,8478
Gastroenteritis	12/565 (2,1%)	NA [NA; NA]	18/566 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,32; 1,39] p=0,2692	0,67 [0,33; 1,37] p=0,2725	-1,10% [-2,90%; 0,80%] p=0,2687	0,67 [0,32; 1,40] p=0,2867
Grippe	24/565 (4,2%)	NA [NA; NA]	23/566 (4,1%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,58; 1,88] p=0,8767	1,04 [0,60; 1,83] p=0,8767	0,20% [-2,10%; 2,50%] p=0,8767	1,05 [0,59; 1,86] p=0,8603
Harnwegsinfektion	32/565 (5,7%)	NA [NA; NA]	29/566 (5,1%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,66; 1,86] p=0,6878	1,10 [0,68; 1,80] p=0,6878	0,50% [-2,10%; 3,20%] p=0,6877	1,12 [0,68; 1,84] p=0,6686
Infektion der oberen Atemwege	60/565 (10,6%)	NA [NA; NA]	59/566 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,70; 1,49] p=0,9147	1,02 [0,72; 1,43] p=0,9147	0,20% [-3,40%; 3,80%] p=0,9147	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9077
Nasopharyngitis	109/565 (19,3%)	NA [NA; NA]	95/566 (16,8%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,88; 1,61] p=0,2730	1,15 [0,90; 1,48] p=0,2734	2,50% [-2,00%; 7,00%] p=0,2726	1,19 [0,90; 1,56] p=0,2215

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Oraler Herpes	17/565 (3,0%)	NA [NA; NA]	21/566 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,42; 1,54] p=0,5130	0,81 [0,43; 1,52] p=0,5136	-0,70% [-2,80%; 1,40%] p=0,5126	0,81 [0,43; 1,54] p=0,5262
Pharyngitis	14/565 (2,5%)	NA [NA; NA]	14/566 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,47; 2,12] p=0,9962	1,00 [0,48; 2,08] p=0,9962	0,00% [-1,80%; 1,80%] p=0,9962	1,02 [0,48; 2,13] p=0,9652
Rhinitis	12/565 (2,1%)	NA [NA; NA]	17/566 (3,0%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,33; 1,48] p=0,3496	0,71 [0,34; 1,47] p=0,3520	-0,90% [-2,70%; 1,00%] p=0,3491	0,71 [0,34; 1,49] p=0,3679
Sinusitis	8/565 (1,4%)	NA [NA; NA]	16/566 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,21; 1,16] p=0,0999	0,50 [0,22; 1,16] p=0,1070	-1,40% [-3,10%; 0,30%] p=0,0992	0,50 [0,21; 1,18] p=0,1126
Tinea versicolor	7/565 (1,2%)	NA [NA; NA]	10/566 (1,8%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,26; 1,84] p=0,4659	0,70 [0,27; 1,83] p=0,4682	-0,50% [-1,90%; 0,90%] p=0,4655	0,70 [0,27; 1,85] p=0,4778
Tonsillitis	8/565 (1,4%)	NA [NA; NA]	14/566 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,24; 1,36] p=0,1981	0,57 [0,24; 1,35] p=0,2040	-1,10% [-2,70%; 0,60%] p=0,1974	0,58 [0,24; 1,38] p=0,2148
Virusinfektion	11/565 (1,9%)	NA [NA; NA]	5/566 (0,9%)	NA [NA; NA]	2,23 [0,77; 6,45] p=0,1301	2,20 [0,77; 6,30] p=0,1404	1,10% [-0,30%; 2,40%] p=0,1297	2,24 [0,78; 6,45] p=0,1344
Virusinfektion der Atemwege	18/565 (3,2%)	NA [NA; NA]	10/566 (1,8%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,84; 4,00] p=0,1248	1,80 [0,84; 3,87] p=0,1305	1,40% [-0,40%; 3,20%] p=0,1243	1,84 [0,85; 3,98] p=0,1226

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	14/565 (2,5%)	NA [NA; NA]	20/566 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,35; 1,39] p=0,2987	0,70 [0,36; 1,37] p=0,3013	-1,10% [-3,00%; 0,90%] p=0,2982	0,70 [0,35; 1,39] p=0,3111
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	65/565 (11,5%)	NA [NA; NA]	81/566 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,55; 1,10] p=0,1595	0,80 [0,59; 1,09] p=0,1605	-2,80% [-6,70%; 1,10%] p=0,1589	0,81 [0,58; 1,12] p=0,1937
Angst	18/565 (3,2%)	NA [NA; NA]	16/566 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,57; 2,24] p=0,7238	1,13 [0,58; 2,19] p=0,7239	0,40% [-1,60%; 2,30%] p=0,7237	1,15 [0,58; 2,25] p=0,6937
Depression	21/565 (3,7%)	NA [NA; NA]	29/566 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,40; 1,27] p=0,2500	0,72 [0,42; 1,26] p=0,2521	-1,40% [-3,80%; 1,00%] p=0,2494	0,73 [0,42; 1,29] p=0,2818
Schlaflosigkeit	11/565 (1,9%)	NA [NA; NA]	16/566 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,31; 1,48] p=0,3326	0,69 [0,32; 1,47] p=0,3354	-0,90% [-2,70%; 0,90%] p=0,3321	0,69 [0,32; 1,48] p=0,3398

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	112/565 (19,8%)	NA [NA; NA]	101/566 (17,8%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,84; 1,53] p=0,3950	1,11 [0,87; 1,42] p=0,3952	2,00% [-2,60%; 6,50%] p=0,3947	1,15 [0,88; 1,50] p=0,3204
Arthralgie	17/565 (3,0%)	NA [NA; NA]	16/566 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,53; 2,13] p=0,8558	1,06 [0,54; 2,09] p=0,8557	0,20% [-1,80%; 2,10%] p=0,8557	1,07 [0,54; 2,13] p=0,8348
Rückenschmerzen	33/565 (5,8%)	NA [NA; NA]	38/566 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,53; 1,40] p=0,5452	0,87 [0,55; 1,37] p=0,5454	-0,90% [-3,70%; 2,00%] p=0,5449	0,88 [0,55; 1,40] p=0,5906
Schmerz in einer Extremität	20/565 (3,5%)	NA [NA; NA]	17/566 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,61; 2,29] p=0,6124	1,18 [0,62; 2,23] p=0,6126	0,50% [-1,50%; 2,60%] p=0,6122	1,20 [0,63; 2,28] p=0,5889
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	10/565 (1,8%)	NA [NA; NA]	6/566 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,61; 4,66] p=0,3124	1,67 [0,61; 4,56] p=0,3176	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3120	1,69 [0,62; 4,66] p=0,3072
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	47/565 (8,3%)	NA [NA; NA]	40/566 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,77; 1,85] p=0,4299	1,18 [0,79; 1,76] p=0,4303	1,30% [-1,90%; 4,40%] p=0,4296	1,21 [0,79; 1,85] p=0,3733
Hypercholesterinämie	13/565 (2,3%)	NA [NA; NA]	3/566 (0,5%)	NA [NA; NA]	4,42 [1,25; 15,60] p=0,0117	4,34 [1,24; 15,15] p=0,0213	1,80% [0,40%; 3,10%] p=0,0115	4,42 [1,26; 15,52] p=0,0203

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Untersuchungen								
Gesamte SOC	187/565 (33,1%)	NA [NA; NA]	134/566 (23,7%)	NA [NA; NA]	1,59 [1,23; 2,07] p=0,0004	1,40 [1,16; 1,69] p=0,0005	9,40% [4,20%; 14,60%] p=0,0004	1,51 [1,21; 1,88] p=0,0003
Alaninaminotransferase erhöht	110/565 (19,5%)	NA [NA; NA]	53/566 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,34 [1,65; 3,33] p<0,0001	2,08 [1,53; 2,82] p<0,0001	10,10% [6,10%; 14,20%] p<0,0001	2,24 [1,61; 3,10] p<0,0001
Aspartataminotransferase erhöht	36/565 (6,4%)	NA [NA; NA]	20/566 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,06; 3,25] p=0,0279	1,80 [1,06; 3,08] p=0,0305	2,80% [0,30%; 5,40%] p=0,0275	1,84 [1,07; 3,18] p=0,0284
C-reaktives Protein erhöht	12/565 (2,1%)	NA [NA; NA]	7/566 (1,2%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,68; 4,43] p=0,2460	1,72 [0,68; 4,33] p=0,2518	0,90% [-0,60%; 2,40%] p=0,2456	1,73 [0,68; 4,38] p=0,2513
Gewicht erniedrigt	7/565 (1,2%)	NA [NA; NA]	14/566 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,20; 1,24] p=0,1243	0,50 [0,20; 1,23] p=0,1321	-1,20% [-2,80%; 0,30%] p=0,1236	0,50 [0,20; 1,24] p=0,1366
Leberenzym erhöht	13/565 (2,3%)	NA [NA; NA]	8/566 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,68; 3,99] p=0,2692	1,63 [0,68; 3,90] p=0,2739	0,90% [-0,70%; 2,50%] p=0,2688	1,65 [0,68; 3,98] p=0,2648
Neutrophilenzahl erniedrigt	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	11/566 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,09 [0,01; 0,69] p=0,0038	0,09 [0,01; 0,70] p=0,0216	-1,80% [-3,00%; -0,60%] p=0,0036	0,09 [0,01; 0,71] p=0,0218
Transaminasen erhöht	11/565 (1,9%)	NA [NA; NA]	4/566 (0,7%)	NA [NA; NA]	2,79 [0,88; 8,81] p=0,0684	2,75 [0,88; 8,60] p=0,0810	1,20% [-0,10%; 2,60%] p=0,0680	2,81 [0,90; 8,83] p=0,0767

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	55/565 (9,7%)	NA [NA; NA]	50/566 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,74; 1,66] p=0,6020	1,10 [0,77; 1,59] p=0,6020	0,90% [-2,50%; 4,30%] p=0,6018	1,11 [0,76; 1,63] p=0,5796

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA

Quelle: (74)

Chirurgische und medizinische Eingriffe - OPTIMUM

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der *SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR: 2,14 [1,06; 4,30]; p = 0,0294, RR: 2,09 [1,06; 4,11]; p = 0,0335). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 2,14 [1,07; 4,26]; p = 0,0303.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - OPTIMUM

Es zeigen sich innerhalb der *SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Dyspnoe* (OR: 4,48 [1,95; 10,28]; p = 0,0001, RR: 4,29 [1,90; 9,69]; p = 0,0005). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Dyspnoe* (HR: 4,42 [1,94; 10,06]; p = 0,0004).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - OPTIMUM

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR: 0,42 [0,31; 0,58]; p < 0,0001, RR: 0,50 [0,39; 0,64]; p < 0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR: 0,46 [0,35; 0,61]; p < 0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Alopezie* (OR: 0,23 [0,13; 0,38]; p < 0,0001, RR: 0,25 [0,15; 0,41]; p < 0,0001), *Ekzem* (OR: 0,27 [0,07; 0,97]; p = 0,0318, RR: 0,27 [0,08; 0,97]; p = 0,0455). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Alopezie* (HR: 0,24 [0,14; 0,41]; p < 0,0001), *Ekzem* (HR: 0,27 [0,08; 0,98]; p = 0,0471).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - OPTIMUM

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR: 0,76 [0,58; 0,98]; p = 0,0356, RR: 0,82 [0,68; 0,99]; p = 0,0362), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR: 0,79 [0,64; 0,99]; p = 0,0400). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Diarrhö* (OR: 0,43 [0,25; 0,75]; p = 0,0021, RR: 0,46 [0,27; 0,76]; p = 0,0028). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Diarrhö* (HR: 0,45 [0,26; 0,76]; p = 0,0027).

Erkrankungen des Nervensystems - OPTIMUM

Es zeigen sich innerhalb der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Schwindelgefühl (OR: 1,92 [1,01; 3,63]; p = 0,0427, RR: 1,87 [1,01; 3,46]; p = 0,0465). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Schwindelgefühl* (HR: 1,91 [1,02; 3,58]; p = 0,0430).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - OPTIMUM

Es zeigen sich innerhalb der *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypercholesterinämie* (OR: 4,42 [1,25; 15,60]; p = 0,0117, RR: 4,34 [1,24; 15,15]; p = 0,0213). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypercholesterinämie* (HR: 4,42 [1,26; 15,52]; p = 0,0203).

Untersuchungen - OPTIMUM

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der *SOC Untersuchungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR: 1,59 [1,23; 2,07]; p = 0,0004, RR: 1,40 [1,16; 1,69]; p = 0,0005), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR: 1,51 [1,21; 1,88]; p = 0,0003). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Alaninaminotransferase erhöht* (OR: 2,34 [1,65; 3,33]; p < 0,0001, RR: 2,08 [1,53; 2,82]; p < 0,0001), *Aspartataminotransferase erhöht* (OR:1,86 [1,06; 3,25]; p = 0,0279, RR: 1,80 [1,06; 3,08]; p = 0,0305), *Neutrophilenzahl erniedrigt* (OR:0,09 [0,01; 0,69]; p = 0,0038, RR: 0,09 [0,01; 0,70]; p = 0,0216). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Alaninaminotransferase erhöht* (HR: 2,24 [1,61; 3,10]; p < 0,0001), *Aspartataminotransferase erhöht* (HR: 1,84 [1,07; 3,18]; p = 0,0284), *Neutrophilenzahl erniedrigt* (HR: 0,09 [0,01; 0,71]; p = 0,0218).

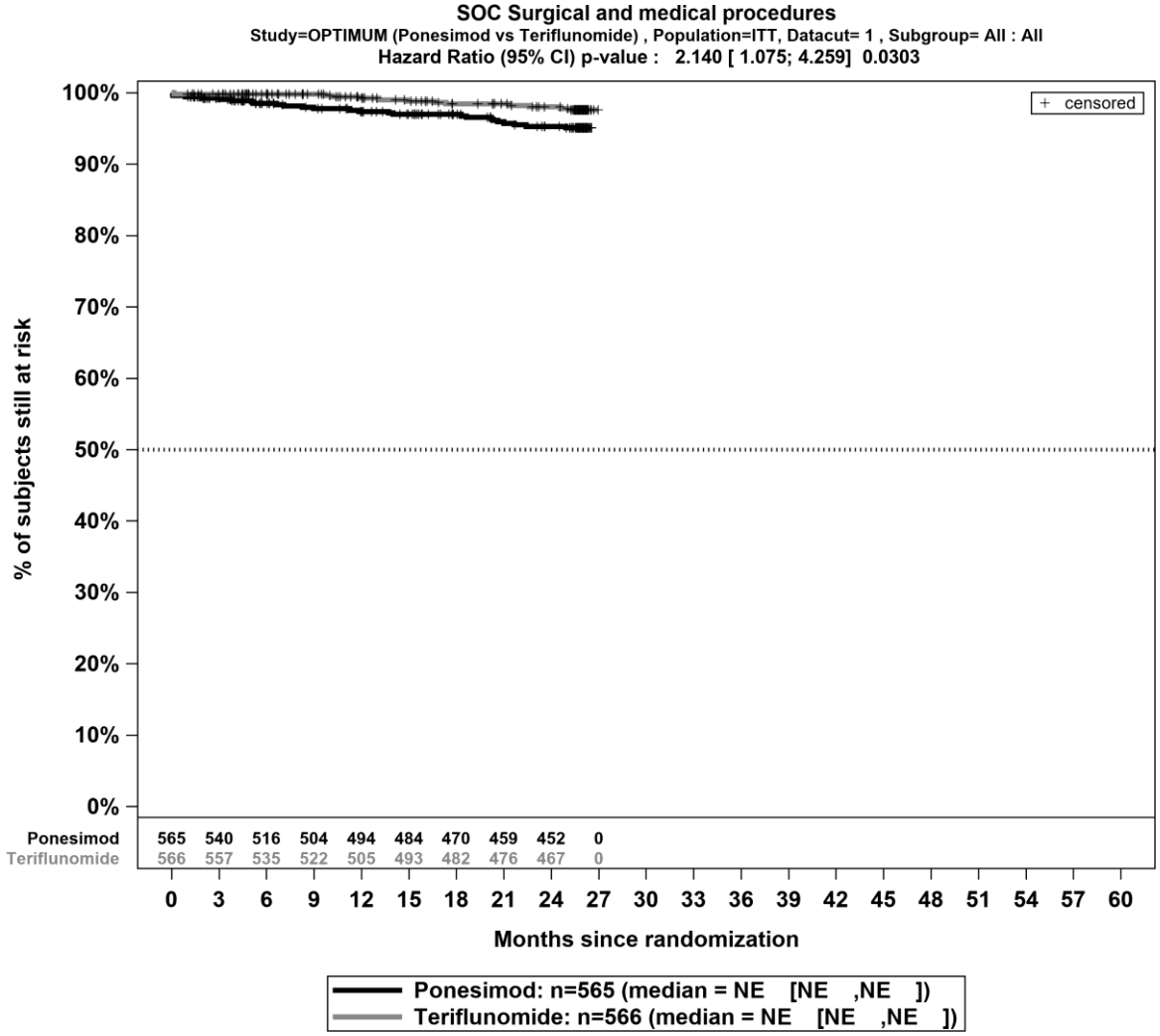


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Chirurgische und medizinische Eingriffe* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

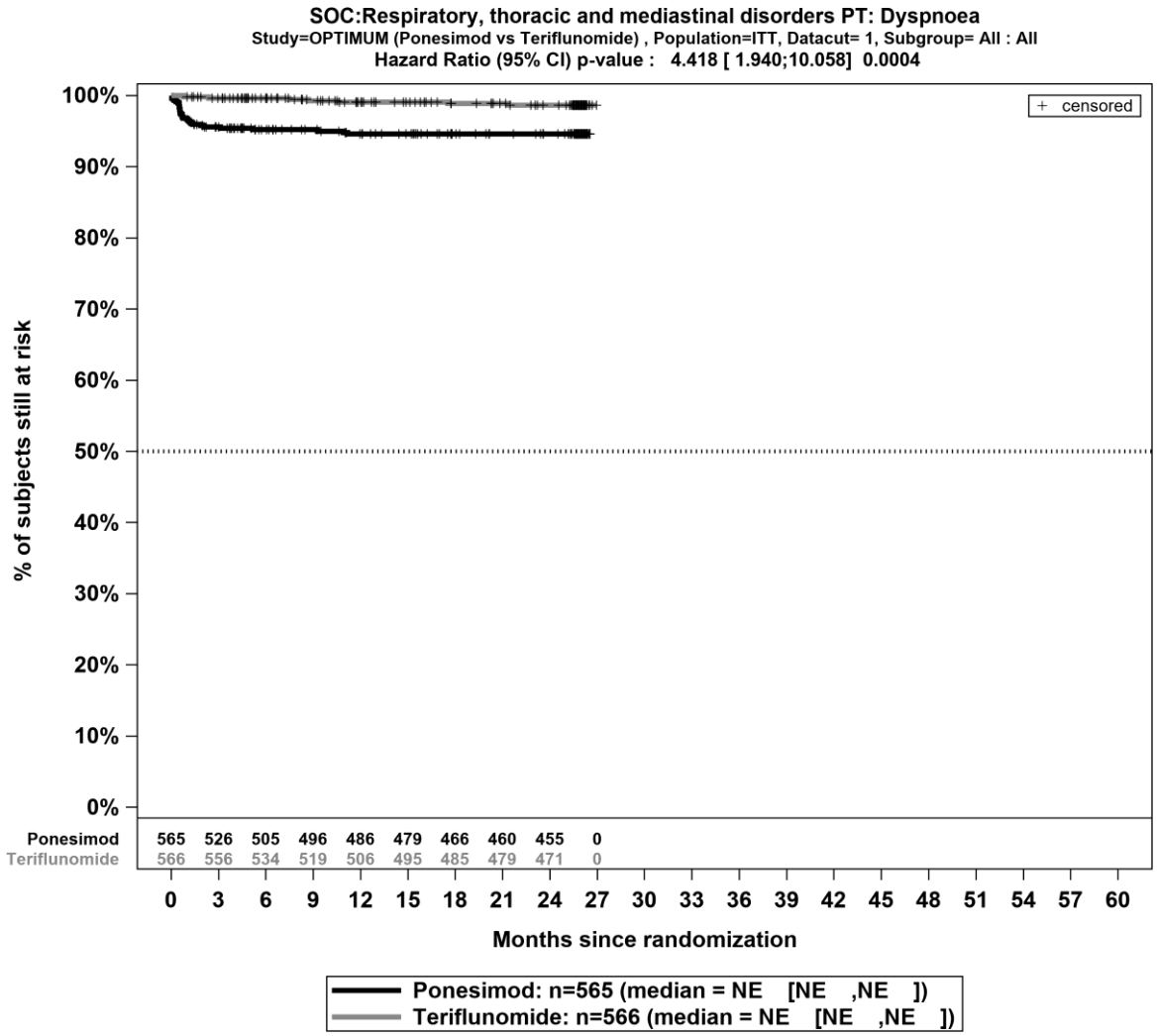


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die PT - *Dyspnoe* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

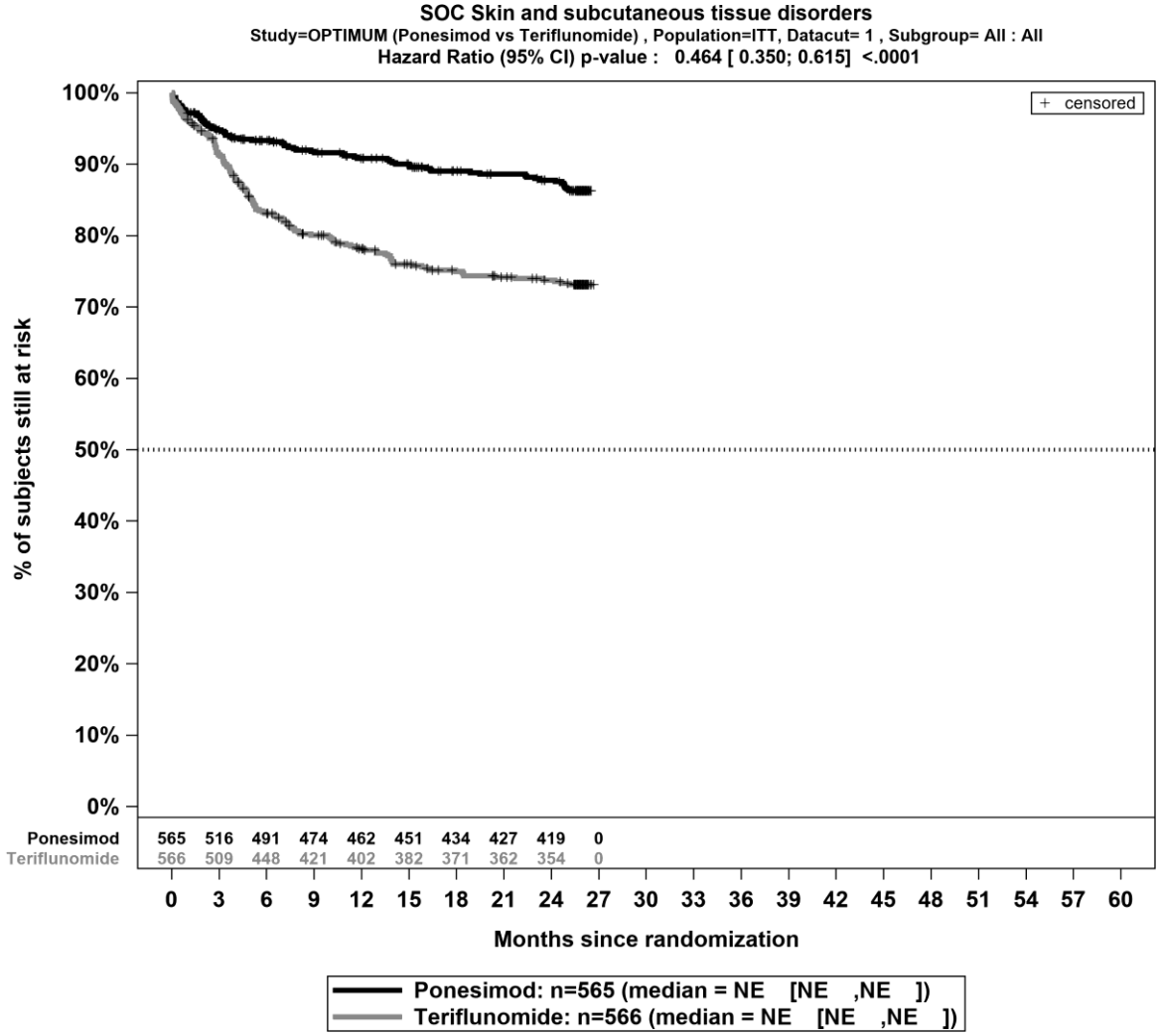


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

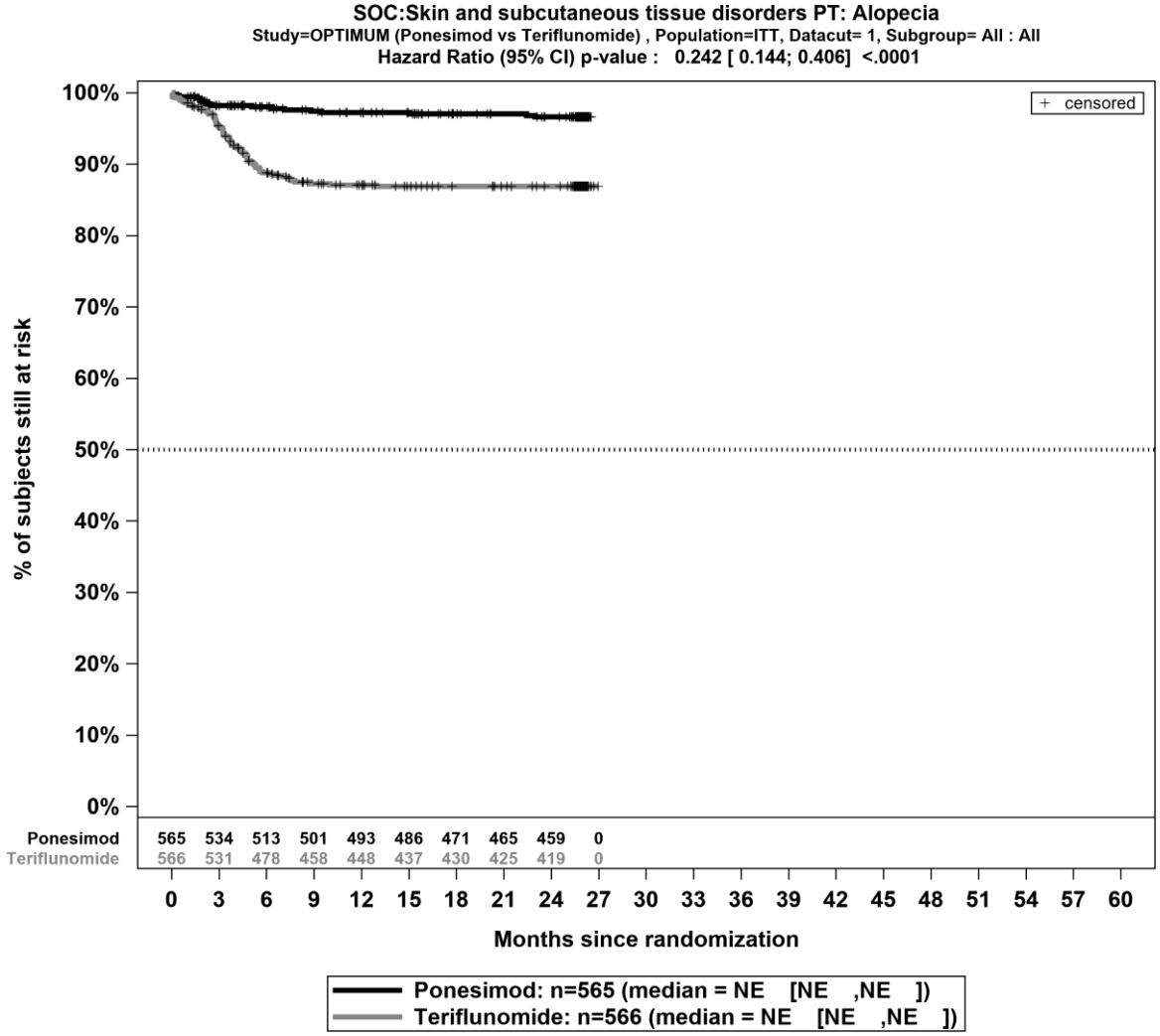


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die PT - *Alopezie* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

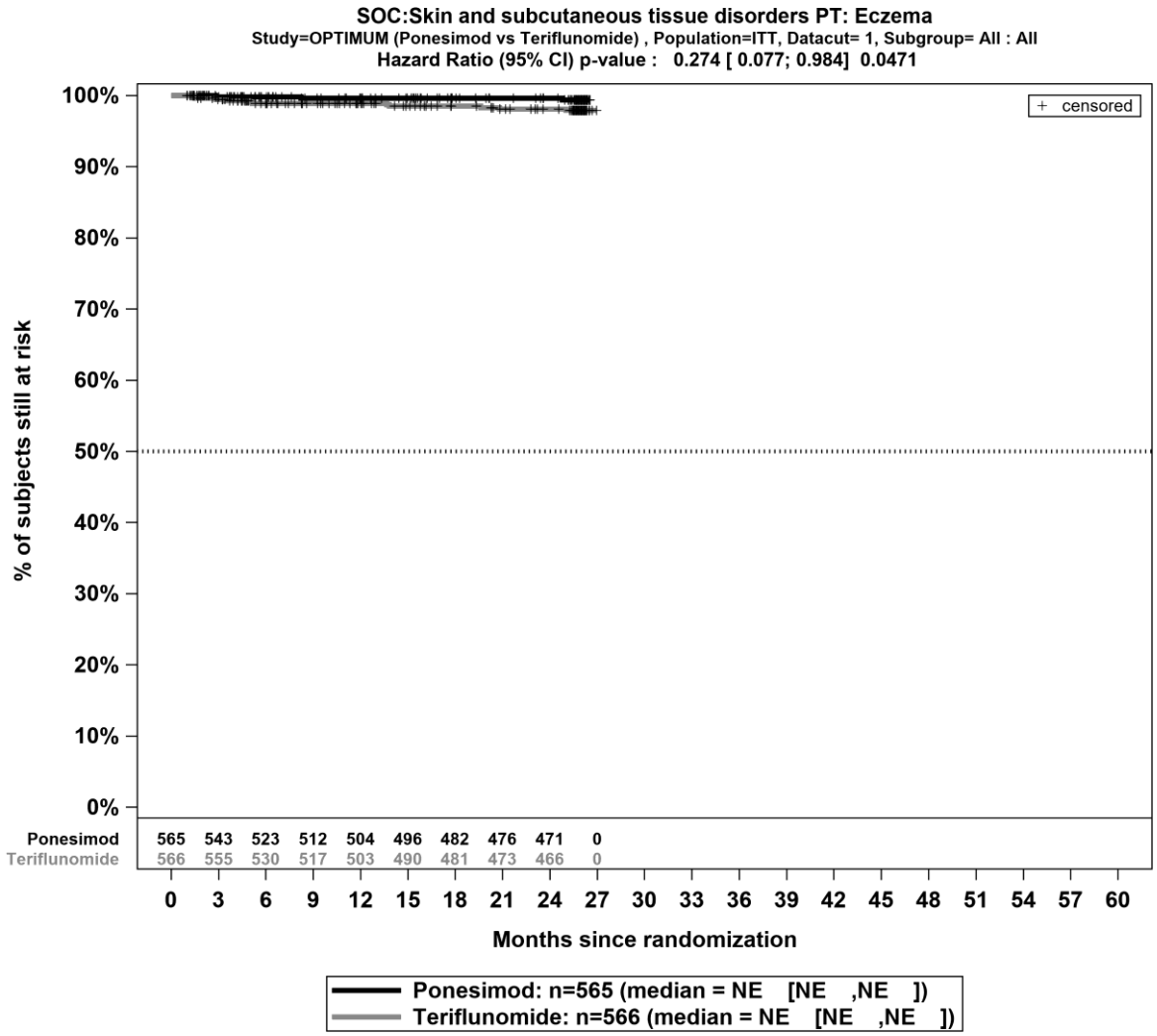


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die PT - *Ekzem* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

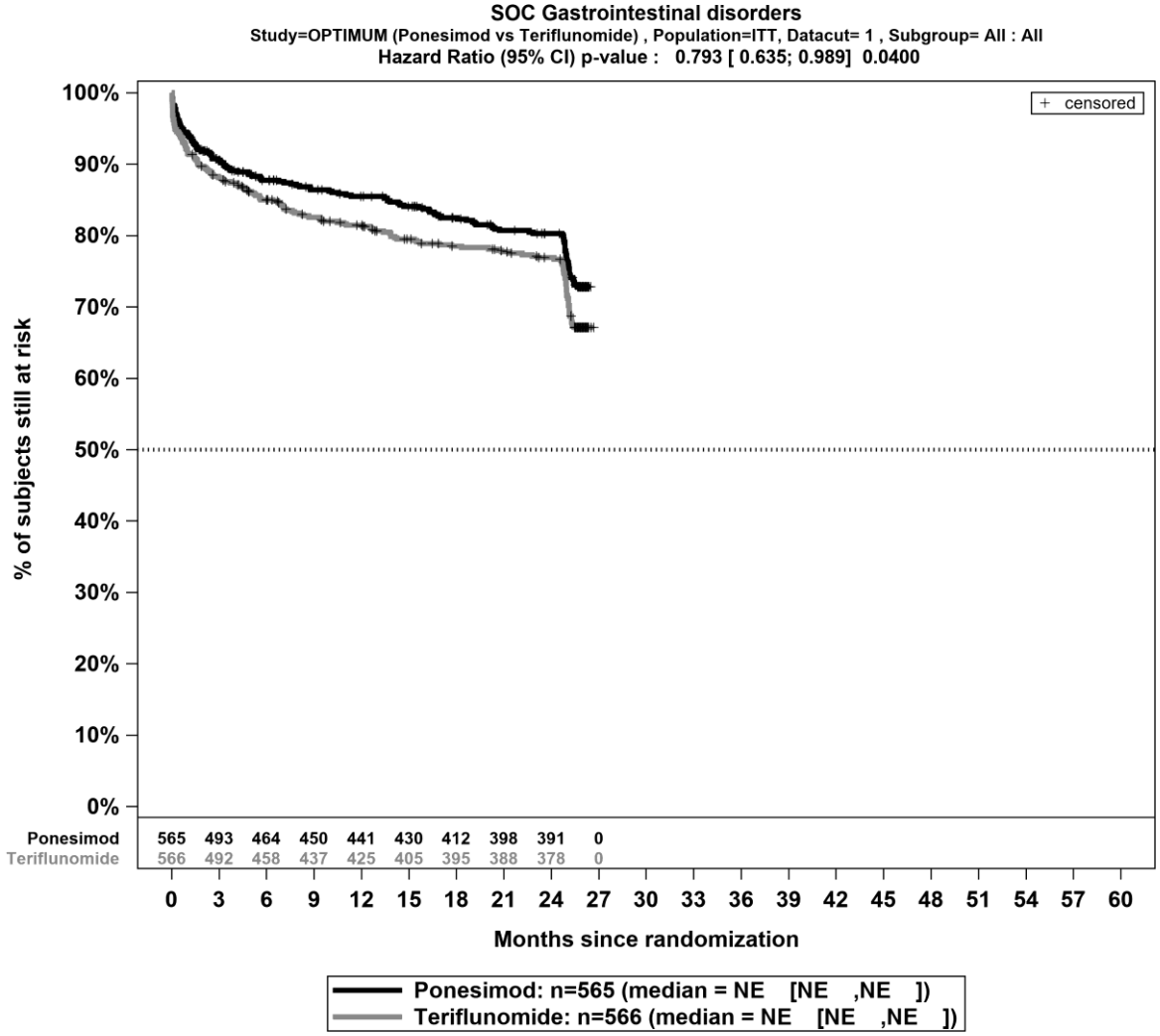


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

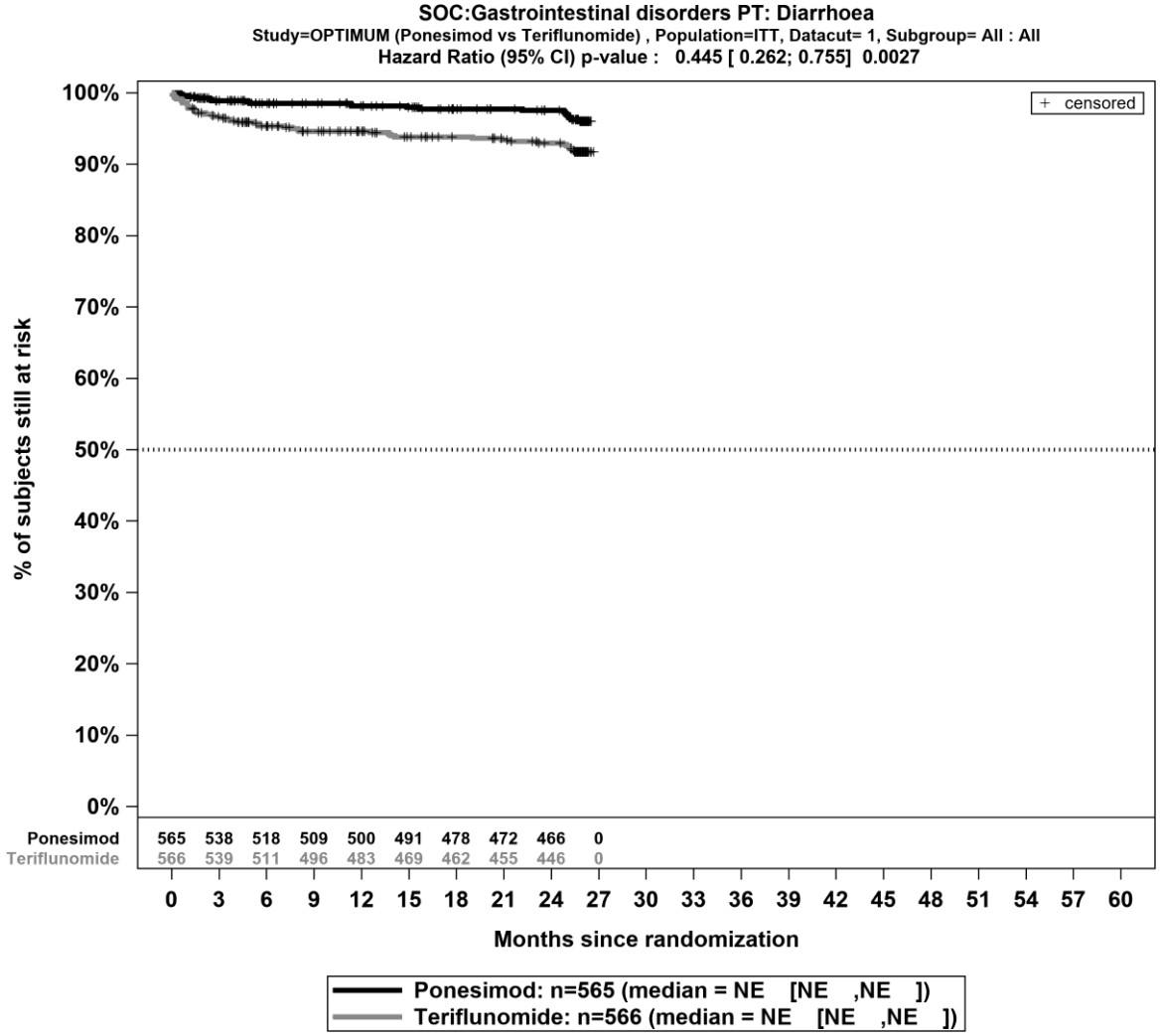


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die PT - *Diarrhö* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

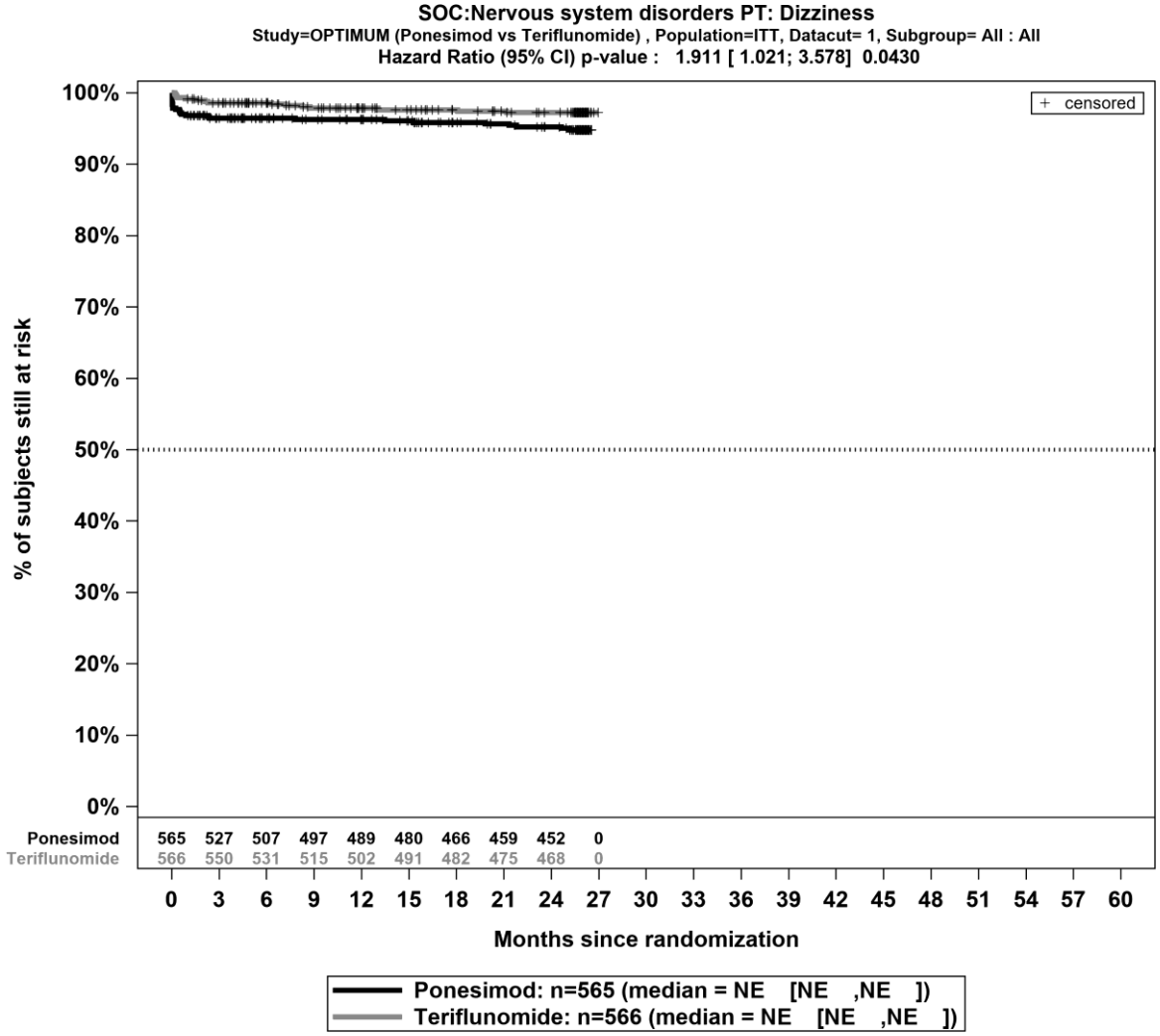


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Erkrankungen des Nervensystems* für die PT - *Schwindelgefühl* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

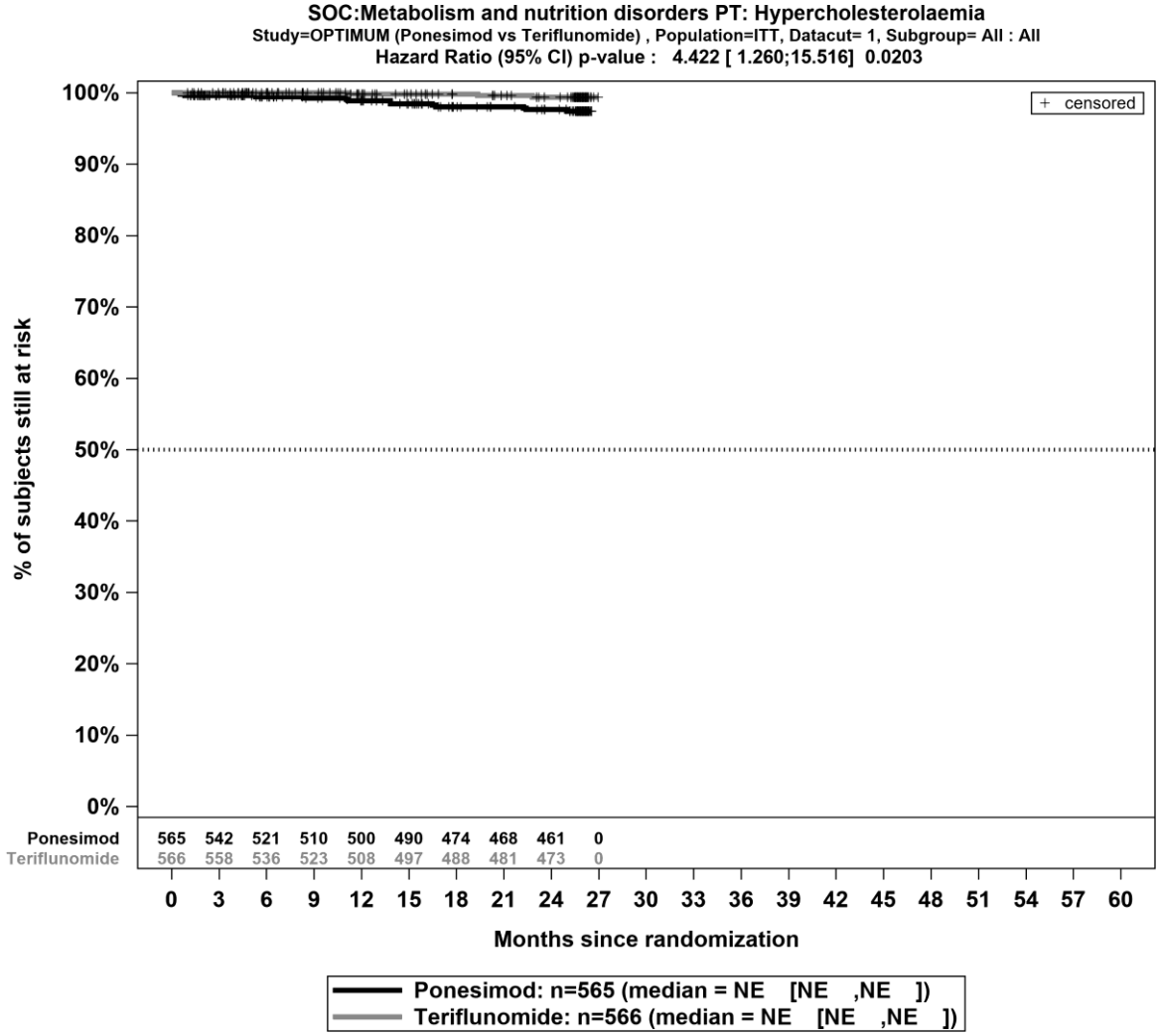


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die PT - *Hypercholesterinämie* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

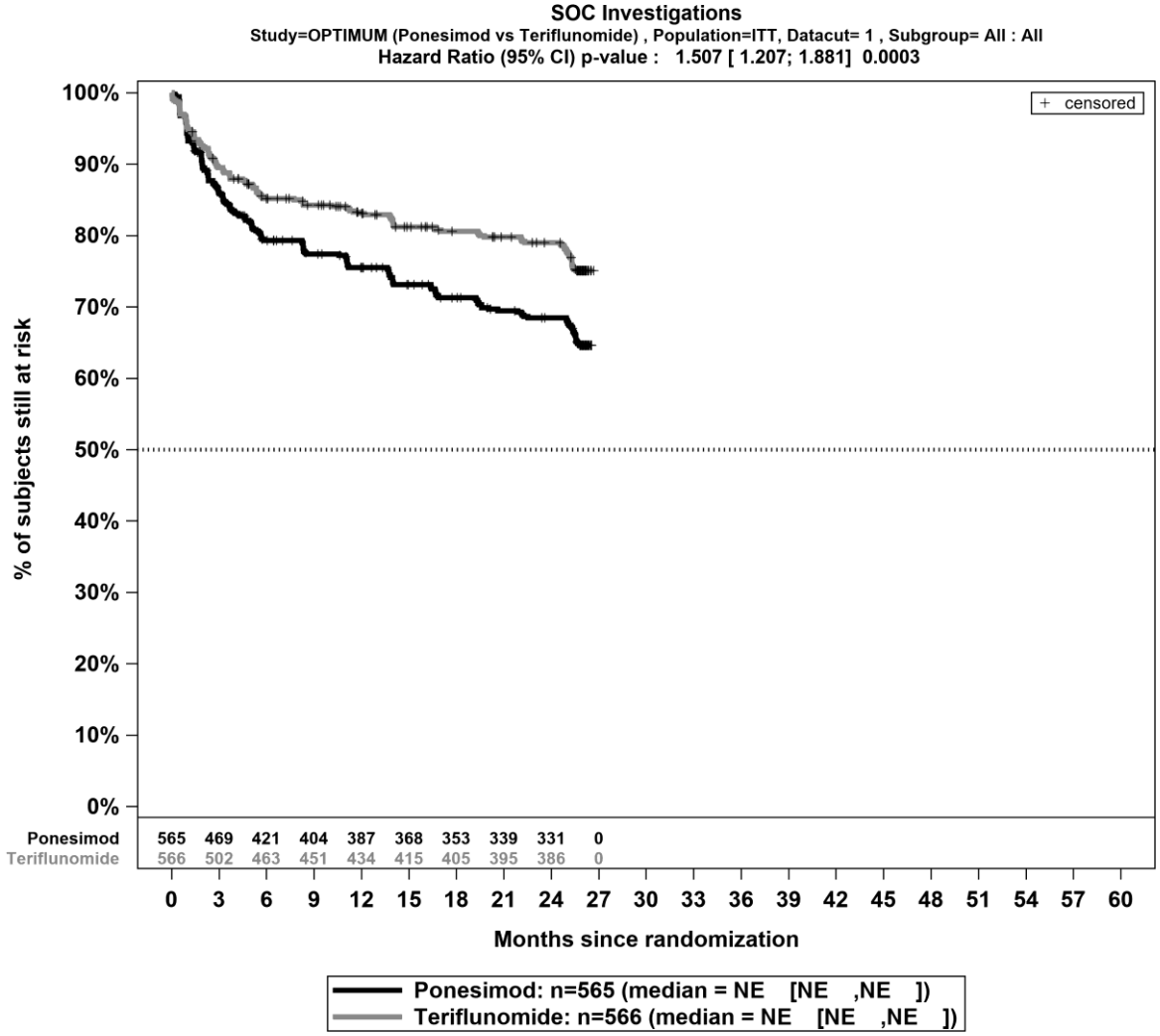


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Untersuchungen* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

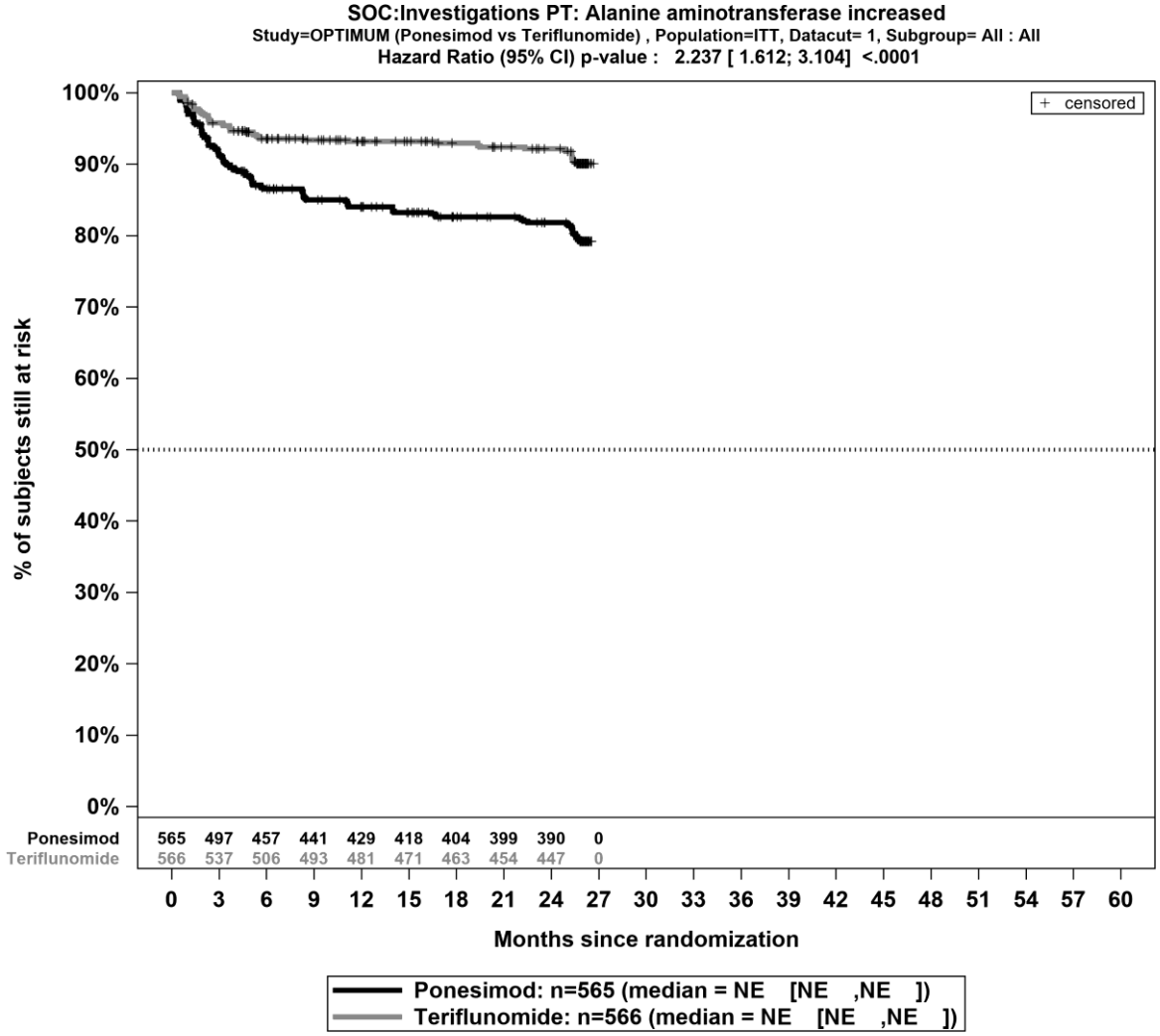


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Untersuchungen* für die PT - *Alaninaminotransferase erhöht* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

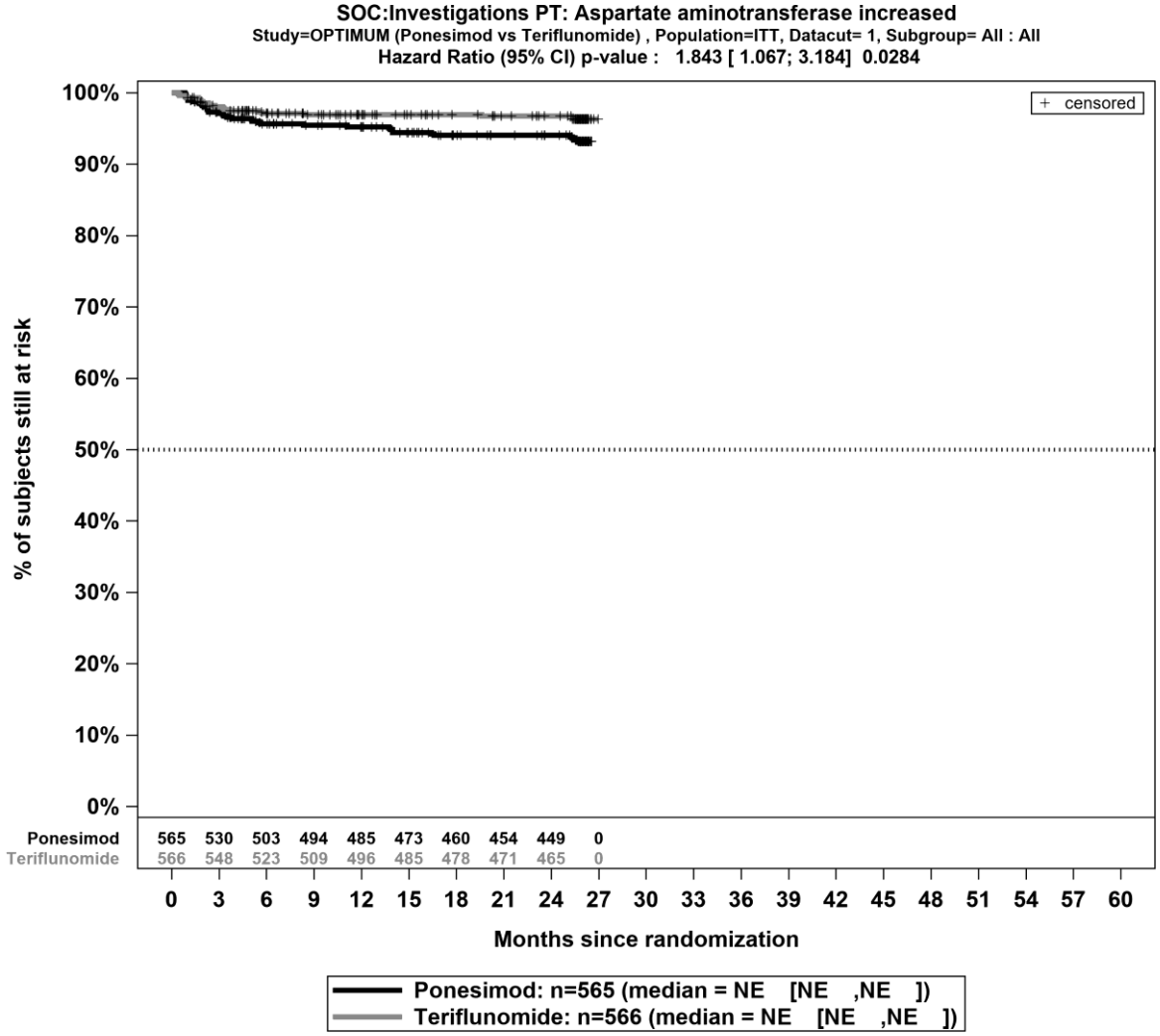


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Untersuchungen* für die PT - *Aspartataminotransferase erhöht* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

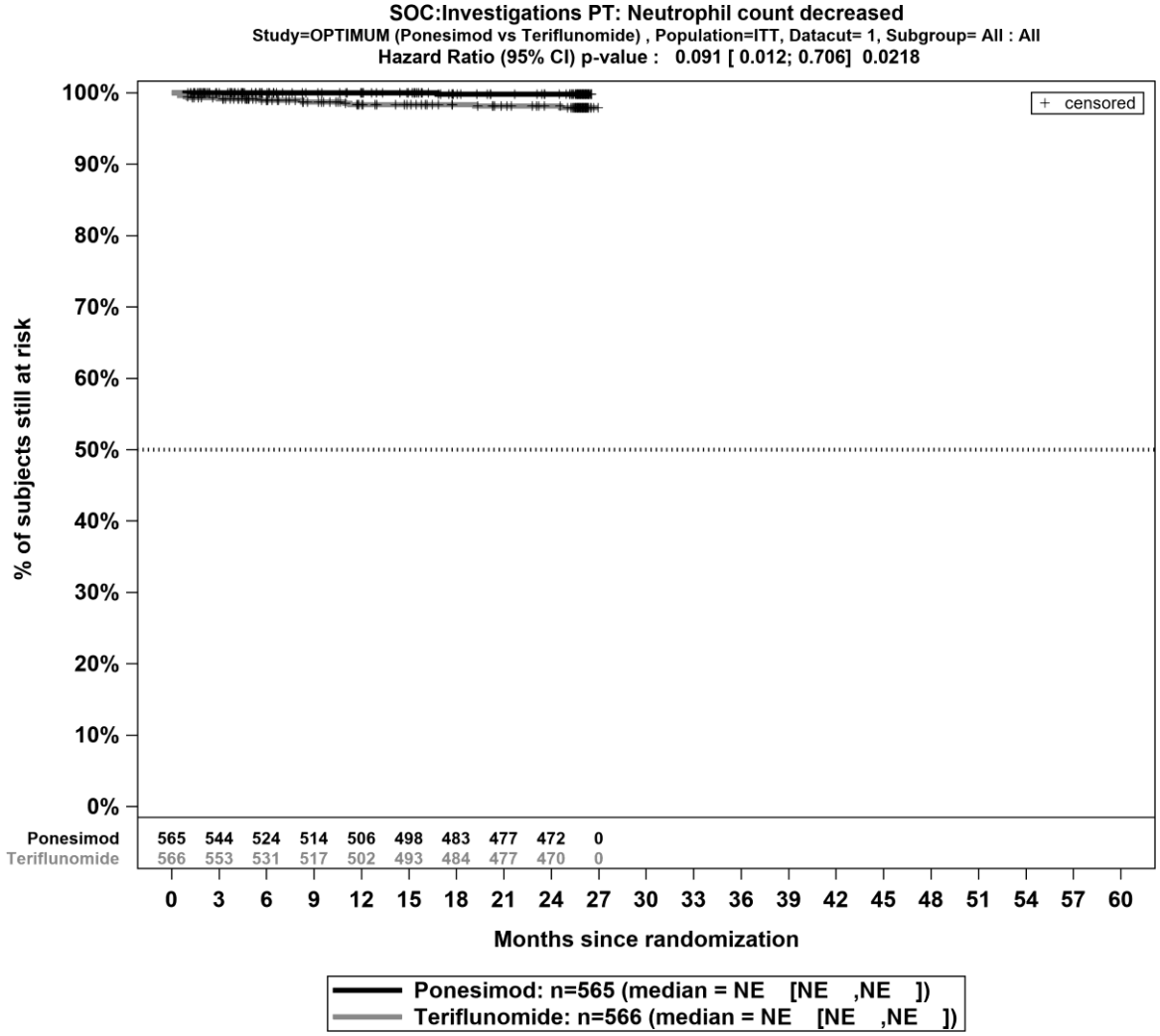


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC - Untersuchungen* für die PT - *Neutrophilenzahl erniedrigt* für die Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1.8 aufgeführt.

4.3.1.3.1.10.2.2 Schwere unerwünschte Ereignisse

In der OPTIMUM-Studie treten *Schwere unerwünschte Ereignisse* nach SOC und PT, bei weniger als 5% der Patienten in einem Studienarm auf, ebenso werden keine Ereignisse beobachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1.8 aufgeführt.

4.3.1.3.1.10.2.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

In der OPTIMUM-Studie treten *Schwerwiegende UE* nach SOC und PT, bei weniger als 5% der Patienten in einem Studienarm auf, ebenso werden keine Ereignisse beobachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1.8 aufgeführt.

4.3.1.3.1.10.2.4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Tabelle 4-83: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen auf SOC und PT Ebene bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	3/565 (0,5%)	NA [NA; NA]	2/566 (0,4%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,25; 9,04] p=0,6527	1,50 [0,25; 8,96] p=0,6548	0,20% [-0,60%; 1,00%] p=0,6526	1,51 [0,25; 9,06] p=0,6497
Brustkorbbeschwerden	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Ermüdung	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Ödem peripher	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Periphere Schwellung	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Unbehagen	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	5/565 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	11,12 [0,61; 201,54] NA	11,02 [0,61; 198,83] NA	0,90% [0,10%; 1,70%] p=0,0247	NA [NA; NA] NA
Makular Ödem	5/565 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	11,12 [0,61; 201,54] NA	11,02 [0,61; 198,83] NA	0,90% [0,10%; 1,70%] p=0,0247	NA [NA; NA] NA
Chirurgische und medizinische Eingriffe								
Gesamte SOC	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Plasmapherese	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	7/565 (1,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	15,21 [0,87; 267,05] NA	15,03 [0,86; 262,49] NA	1,20% [0,30%; 2,20%] p=0,0078	NA [NA; NA] NA
Bronchospasmus	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Dyspnoe	6/565 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	13,16 [0,74; 234,22] NA	13,02 [0,74; 230,64] NA	1,10% [0,20%; 1,90%] p=0,0138	NA [NA; NA] NA
Obstruktive Atemwegserkrankung	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Ruhedsypnoe	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Vaginale Blutung	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	2/566 (0,4%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,04; 5,53] p=0,5644	0,50 [0,05; 5,51] p=0,5719	-0,20% [-0,80%; 0,40%] p=0,5640	0,51 [0,05; 5,64] p=0,5836
Alopezie	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/566 (0,4%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,01; 4,17] NA	0,20 [0,01; 4,16] NA	-0,40% [-0,80%; 0,10%] p=0,1566	NA [NA; NA] p=0,9964
Dermatitis allergisch	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	3/565 (0,5%)	NA [NA; NA]	2/566 (0,4%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,25; 9,04] p=0,6527	1,50 [0,25; 8,96] p=0,6548	0,20% [-0,60%; 1,00%] p=0,6526	1,51 [0,25; 9,05] p=0,6507
Lymphopenie	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Neutropenie	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	2/566 (0,4%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,04; 5,53] p=0,5644	0,50 [0,05; 5,51] p=0,5719	-0,20% [-0,80%; 0,40%] p=0,5640	0,51 [0,05; 5,57] p=0,5773
Thrombozytopenie	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	4/565 (0,7%)	NA [NA; NA]	4/566 (0,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,25; 4,03] p=0,9980	1,00 [0,25; 3,99] p=0,9980	0,00% [-1,00%; 1,00%] p=0,9980	1,01 [0,25; 4,05] p=0,9853
Abdominale Beschwerden	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Bauch aufgetrieben	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Dyspepsie	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/566 (0,4%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,01; 4,17] NA	0,20 [0,01; 4,16] NA	-0,40% [-0,80%; 0,10%] p=0,1566	NA [NA; NA] p=0,9964
Dysphagie	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Enteritis	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Kolitis	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Pankreatitis akut	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA

SOC [a] PT [a]	**Ponesimod**		**Teriflunomid**		**Ponesimod vs. Teriflunomid**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	**Median [95%-KI] (Monate)** [c]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)** [b]	**Median [95%-KI] (Monate)** [c]	**OR [95%-KI] p-Wert** [d]	**RR [95%-KI] p-Wert** [d]	**RD [95%-KI] p-Wert** [d]	**HR [95%-KI] p-Wert** [e]
Proktitis	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Übelkeit	2/565 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	5,03 [0,24; 104,94] NA	5,01 [0,24; 104,10] NA	0,40% [-0,10%; 0,80%] p=0,1566	NA [NA; NA] NA

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	2/565 (0,4%)	NA [NA; NA]	4/566 (0,7%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,09; 2,74] p=0,4144	0,50 [0,09; 2,72] p=0,4236	-0,40% [-1,20%; 0,50%] p=0,4139	0,51 [0,09; 2,76] p=0,4311
Klonischer Krampf	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Multiple Sklerose	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Multiple Sklerose Rezidiv	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Neuromyelitis optica-Sprektrum-Erkrankung	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Periphere Neuropathie	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Somnolenz	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	3/565 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	7,05 [0,36; 136,80] NA	7,01 [0,36; 135,45] NA	0,50% [-0,10%; 1,10%] p=0,0824	NA [NA; NA] NA
Hypertensive Krise	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Hypertonie	2/565 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	5,03 [0,24; 104,94] NA	5,01 [0,24; 104,10] NA	0,40% [-0,10%; 0,80%] p=0,1566	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,05] p=0,9990	1,00 [0,06; 15,98] p=0,9990	0,00% [-0,50%; 0,50%] p=0,9990	1,02 [0,06; 16,38] p=0,9864
Invasives duktales Mammakarzinom	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Plattenepithelkarzinom der Zervix	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	2/566 (0,4%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,04; 5,53] p=0,5644	0,50 [0,05; 5,51] p=0,5719	-0,20% [-0,80%; 0,40%] p=0,5640	0,51 [0,05; 5,57] p=0,5774
Kardiomyopathie	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Koronararterieninsuffizienz	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Vorhofflimmern	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	3/565 (0,5%)	NA [NA; NA]	2/566 (0,4%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,25; 9,04] p=0,6527	1,50 [0,25; 8,96] p=0,6548	0,20% [-0,60%; 1,00%] p=0,6526	1,51 [0,25; 9,02] p=0,6528
Arzneimittelbeding-ter Leberschaden	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,05] p=0,9990	1,00 [0,06; 15,98] p=0,9990	0,00% [-0,50%; 0,50%] p=0,9990	1,01 [0,06; 16,11] p=0,9958
Hepatitis toxisch	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Hypertransamina-saemia	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Lebererkrankung	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,05] p=0,9990	1,00 [0,06; 15,98] p=0,9990	0,00% [-0,50%; 0,50%] p=0,9990	1,02 [0,06; 16,26] p=0,9906
Depression	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Derealisation	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Panikattacke	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen								
Gesamte SOC	3/565 (0,5%)	NA [NA; NA]	3/566 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,20; 4,99] p=0,9983	1,00 [0,20; 4,94] p=0,9983	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9983	1,01 [0,20; 5,03] p=0,9862
Schwangerschaft	3/565 (0,5%)	NA [NA; NA]	3/566 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,20; 4,99] p=0,9983	1,00 [0,20; 4,94] p=0,9983	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9983	1,01 [0,20; 5,03] p=0,9862

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,05] p=0,9990	1,00 [0,06; 15,98] p=0,9990	0,00% [-0,50%; 0,50%] p=0,9990	1,00 [0,06; 16,03] p=0,9984
Muskuläre Schwäche	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Rheumatoide Arthritis	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Soziale Umstände								
Gesamte SOC	2/565 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,18; 22,20] p=0,5623	2,00 [0,18; 22,03] p=0,5700	0,20% [-0,40%; 0,80%] p=0,5622	2,01 [0,18; 22,20] p=0,5677
Schwangerschaft des Partners	2/565 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,18; 22,20] p=0,5623	2,00 [0,18; 22,03] p=0,5700	0,20% [-0,40%; 0,80%] p=0,5622	2,01 [0,18; 22,20] p=0,5677

SOC [a] PT [a]	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Untersuchungen								
Gesamte SOC	12/565 (2,1%)	NA [NA; NA]	10/566 (1,8%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,52; 2,82] p=0,6638	1,20 [0,52; 2,76] p=0,6642	0,40% [-1,30%; 2,00%] p=0,6637	1,22 [0,53; 2,83] p=0,6415
Alaninaminotrans-ferase erhöht	5/565 (0,9%)	NA [NA; NA]	6/566 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,25; 2,75] p=0,7642	0,83 [0,26; 2,72] p=0,7645	-0,20% [-1,30%; 1,00%] p=0,7641	0,85 [0,26; 2,77] p=0,7827
Aspartataminotrans-ferase erhöht	3/565 (0,5%)	NA [NA; NA]	5/566 (0,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,14; 2,52] p=0,4797	0,60 [0,14; 2,50] p=0,4843	-0,40% [-1,30%; 0,60%] p=0,4793	0,61 [0,14; 2,55] p=0,4962
Bilirubin im Blut erhöht	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Leberenzym anomal	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975
Leberenzym erhöht	3/565 (0,5%)	NA [NA; NA]	2/566 (0,4%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,25; 9,04] p=0,6527	1,50 [0,25; 8,96] p=0,6548	0,20% [-0,60%; 1,00%] p=0,6526	1,53 [0,26; 9,15] p=0,6418
Lymphozytenzahl erniedrigt	2/565 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	5,03 [0,24; 104,94] NA	5,01 [0,24; 104,10] NA	0,40% [-0,10%; 0,80%] p=0,1566	NA [NA; NA] NA
Neutrophilenzahl erniedrigt	0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,01; 8,20] NA	0,33 [0,01; 8,18] NA	-0,20% [-0,50%; 0,20%] p=0,3169	NA [NA; NA] p=0,9975

SOC [a] PT [a]	**Ponesimod**		**Teriflunomid**		**Ponesimod vs. Teriflunomid**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	**Median [95%-KI] (Monate)** [c]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)** [b]	**Median [95%-KI] (Monate)** [c]	**OR [95%-KI] p-Wert** [d]	**RR [95%-KI] p-Wert** [d]	**RD [95%-KI] p-Wert** [d]	**HR [95%-KI] p-Wert** [e]
Transaminasen erhöht	1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA

Quelle: (74)

OPTIMUM:
Die Daten der OPTIMUM-Studien zeigen für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führen keine signifikanten SOC oder PT.

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1.8 aufgeführt.

4.3.1.3.1.10.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die *UE von besonderem Interesse* werden jeweils nur in Form der Gesamtraten dargestellt, es erfolgt keine Detaildarstellung. Handelt es sich bei dem *UE von besonderem Interesse* um eine SOC, so sind die zugehörigen PT in Abschnitt 4.3.1.3.1.10.2 unter dem entsprechenden Schweregrad aufgeführt. Für die gemäß MedDRA definierten SMQ oder High Level Term (HLT) finden sich die jeweiligen PT ebenfalls unter dem entsprechenden Schweregrad in Abschnitt 4.3.1.3.1.10.2.

4.3.1.3.1.10.3.1 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie)

Tabelle 4-84: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse							
29/565 (5,1%)	NA [NA; NA]	24/566 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,70; 2,13] p=0,4779	1,21 [0,71; 2,05] p=0,4784	0,90% [-1,60%; 3,40%] p=0,4776	1,23 [0,72; 2,12] p=0,4504
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,05] p=0,9990	1,00 [0,06; 15,98] p=0,9990	0,00% [-0,50%; 0,50%] p=0,9990	1,01 [0,06; 16,22] p=0,9918
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Schwere unerwünschte Ereignisse							
0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	NA [NA; NA] NA

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Im Folgenden werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse beschrieben, bei denen mindestens ein Ereignis im Behandlungs– oder im Kontrollarm aufgetreten ist.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Jegliche unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 29 Ereignisse (5,1%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (4,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,23 [0,72; 2,12]; p = 0,4504).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,2%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,01 [0,06; 16,22]; p = 0,9918).

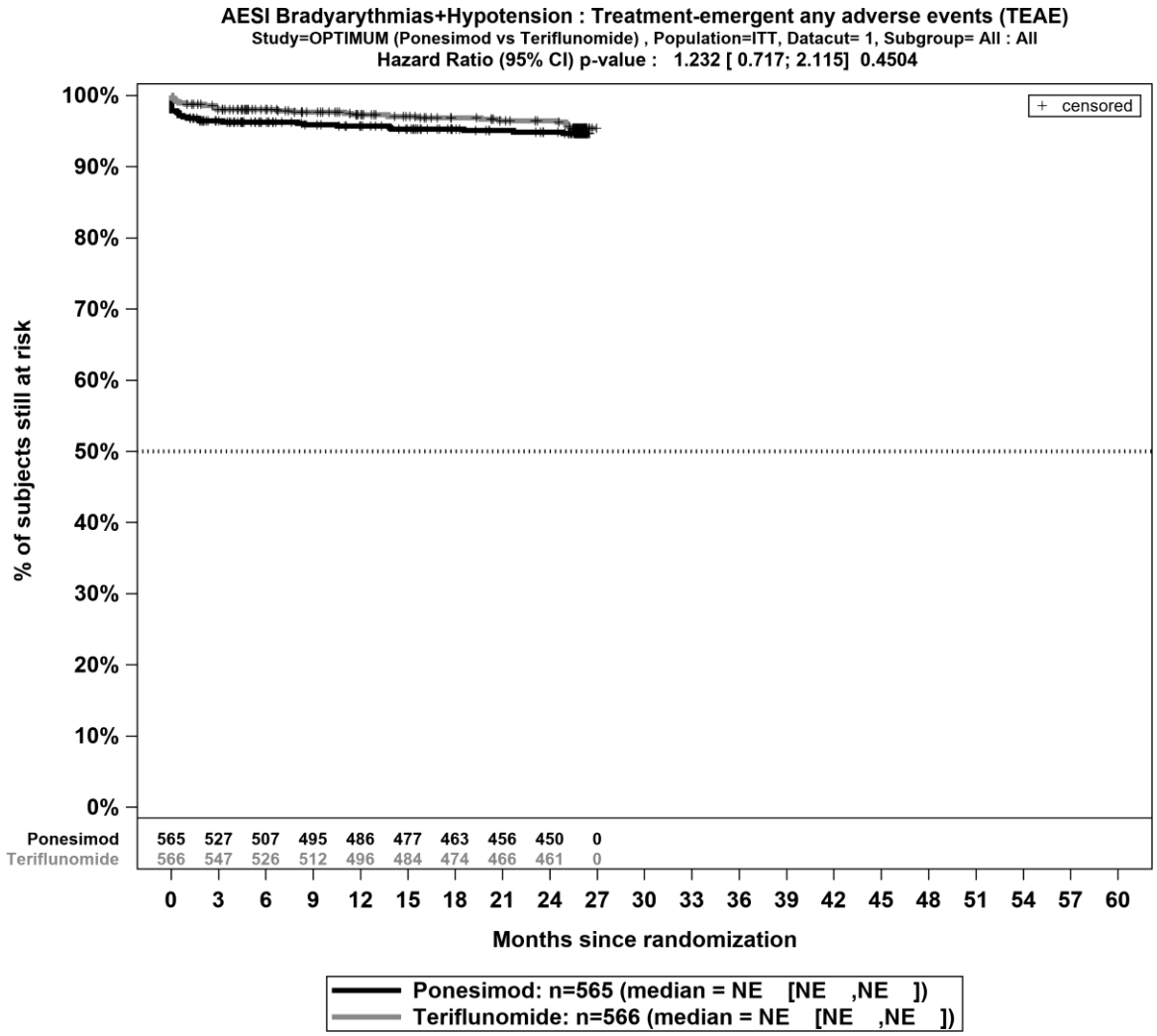


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inkl. Hypotonie)*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

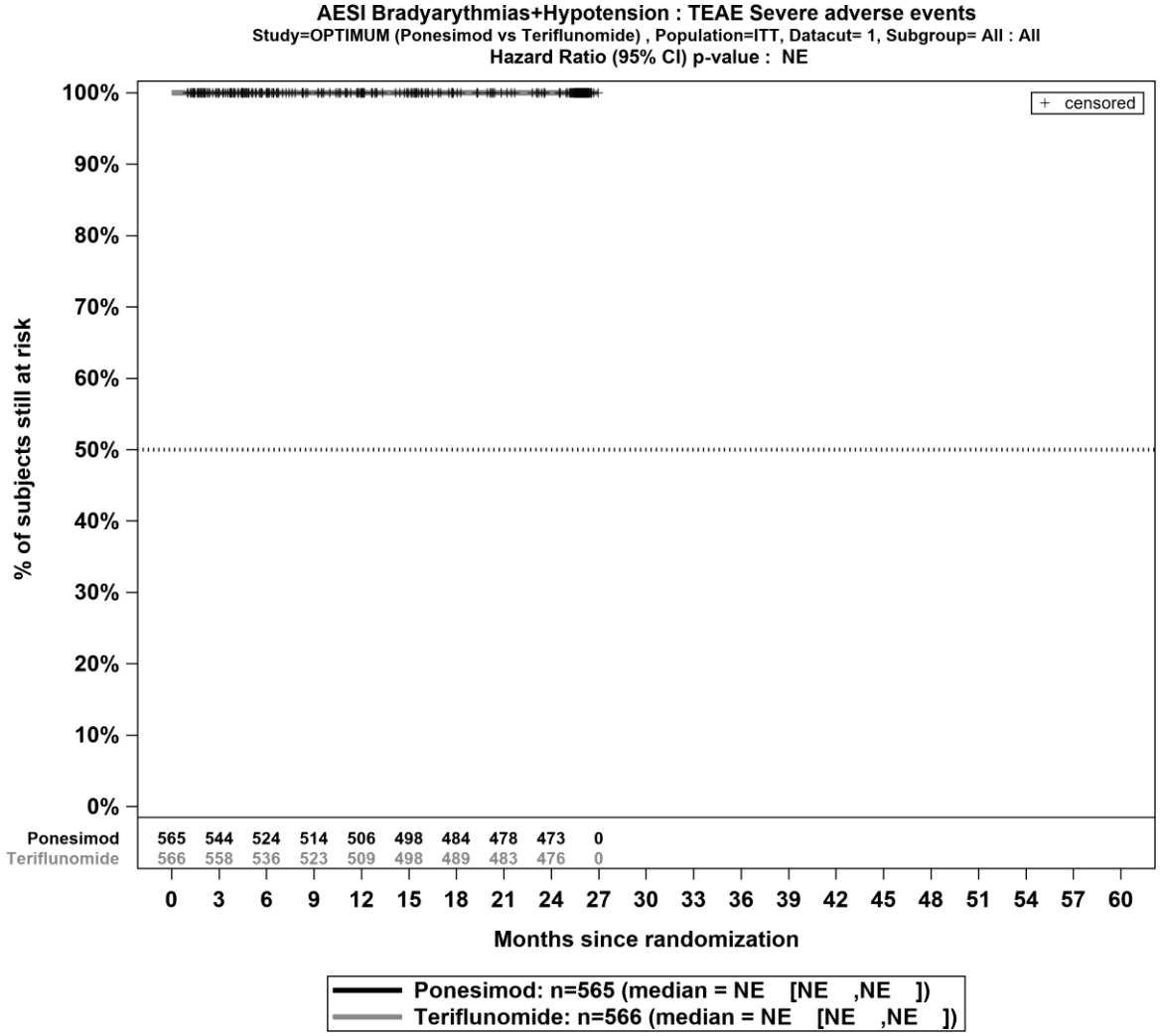


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inkl. Hypotonie)*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

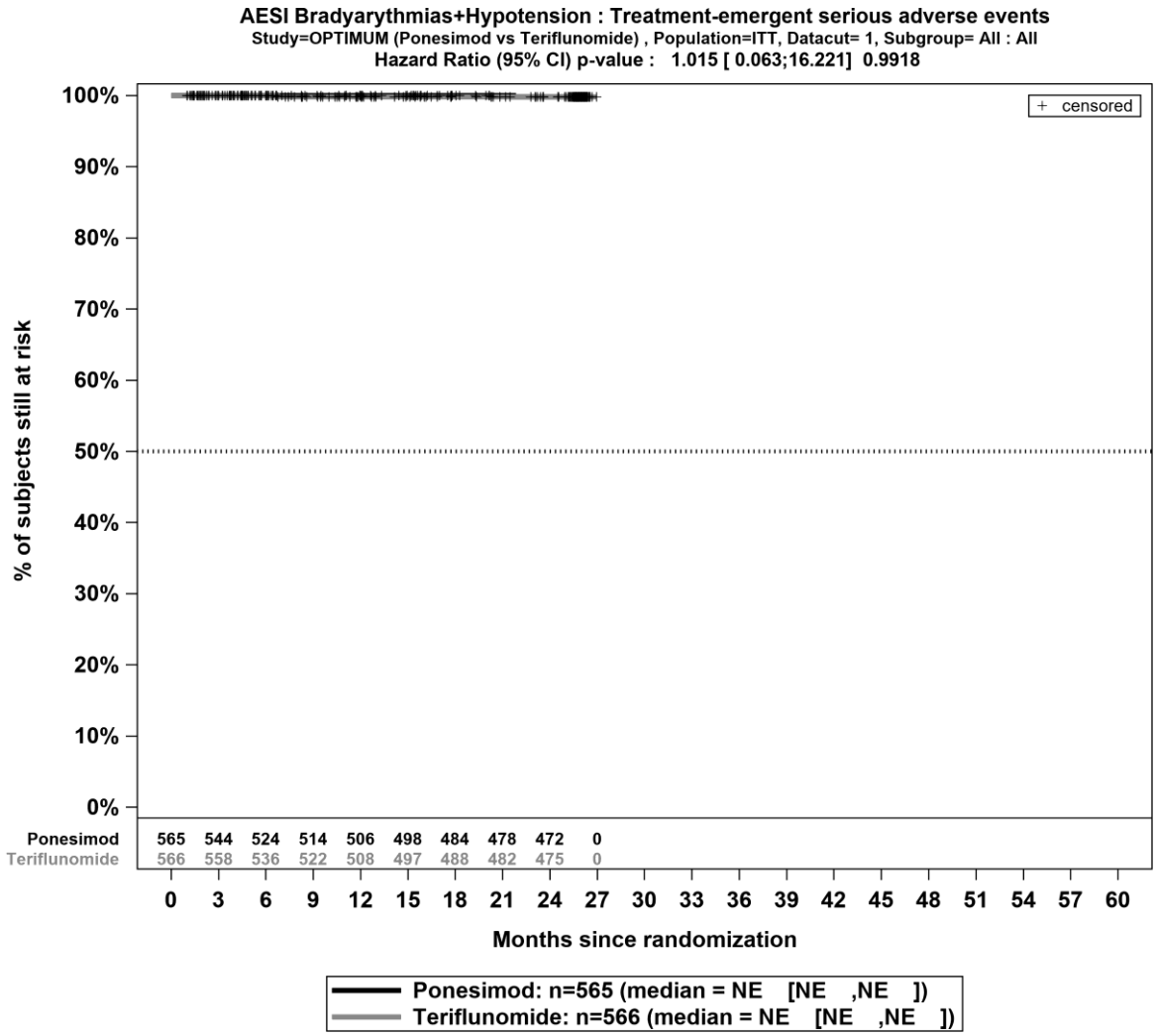


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inkl. Hypotonie)*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

4.3.1.3.1.10.3.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie

Tabelle 4-85: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse							
57/565 (10,1%)	NA [NA; NA]	51/566 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,76; 1,69] p=0,5376	1,12 [0,78; 1,60] p=0,5377	1,10% [-2,30%; 4,50%] p=0,5374	1,14 [0,78; 1,66] p=0,5037
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,05] p=0,9990	1,00 [0,06; 15,98] p=0,9990	0,00% [-0,50%; 0,50%] p=0,9990	1,00 [0,06; 16,05] p=0,9978
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie – Schwere unerwünschte Ereignisse							
1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,05] p=0,9990	1,00 [0,06; 15,98] p=0,9990	0,00% [-0,50%; 0,50%] p=0,9990	1,00 [0,06; 16,05] p=0,9978

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial, RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Im Folgenden werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse beschrieben, bei denen mindestens ein Ereignis im Behandlungs– oder im Kontrollarm In der OPTIMUM-Studie aufgetreten ist.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Jegliche unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 57 Ereignisse (10,1%) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (9,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,14 [0,78; 1,66]; p = 0,5037).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,2%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,00 [0,06; 16,05]; p = 0,9978).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie – Schwere unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,2%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,00 [0,06; 16,05]; p = 0,9978).

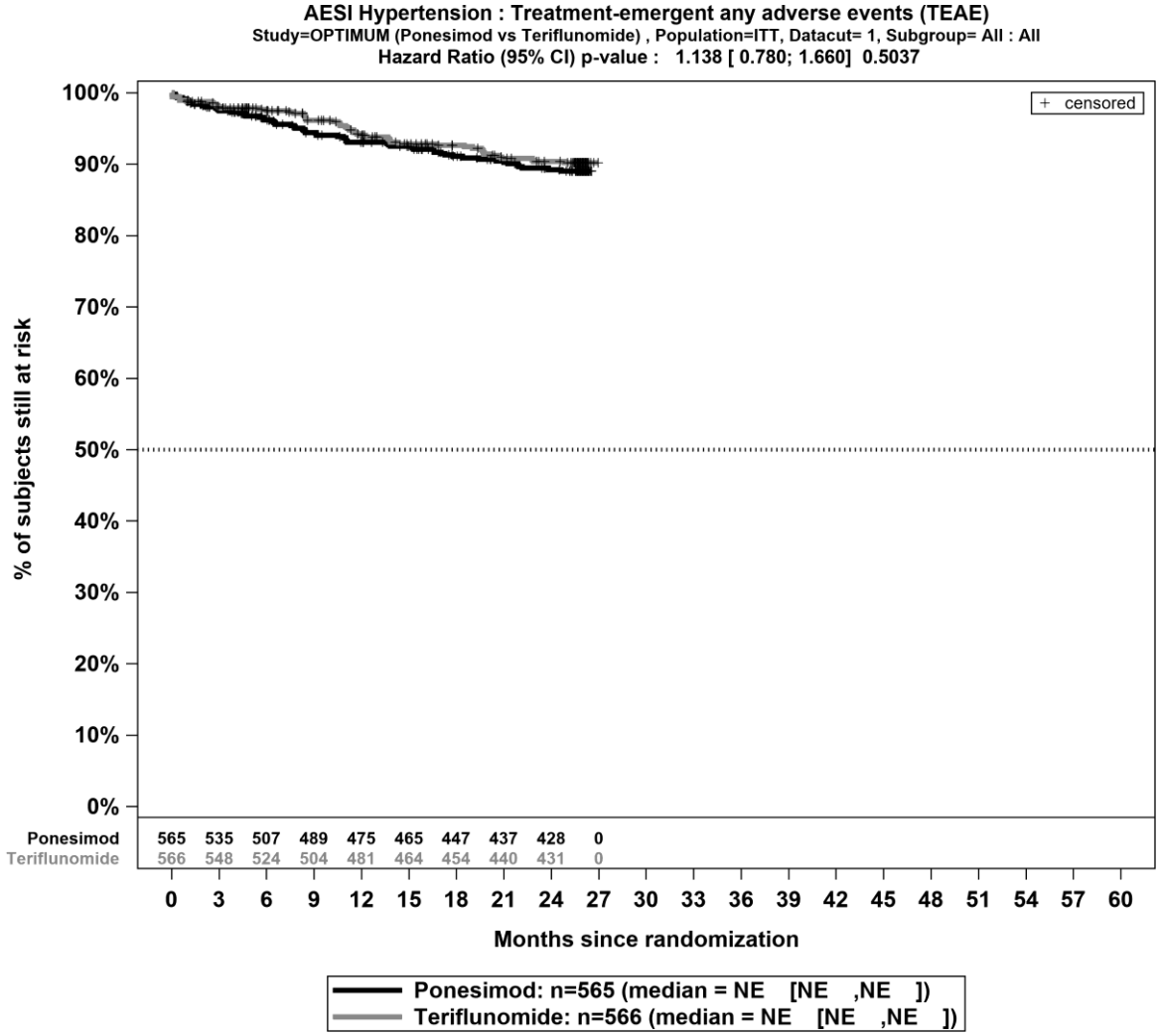


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

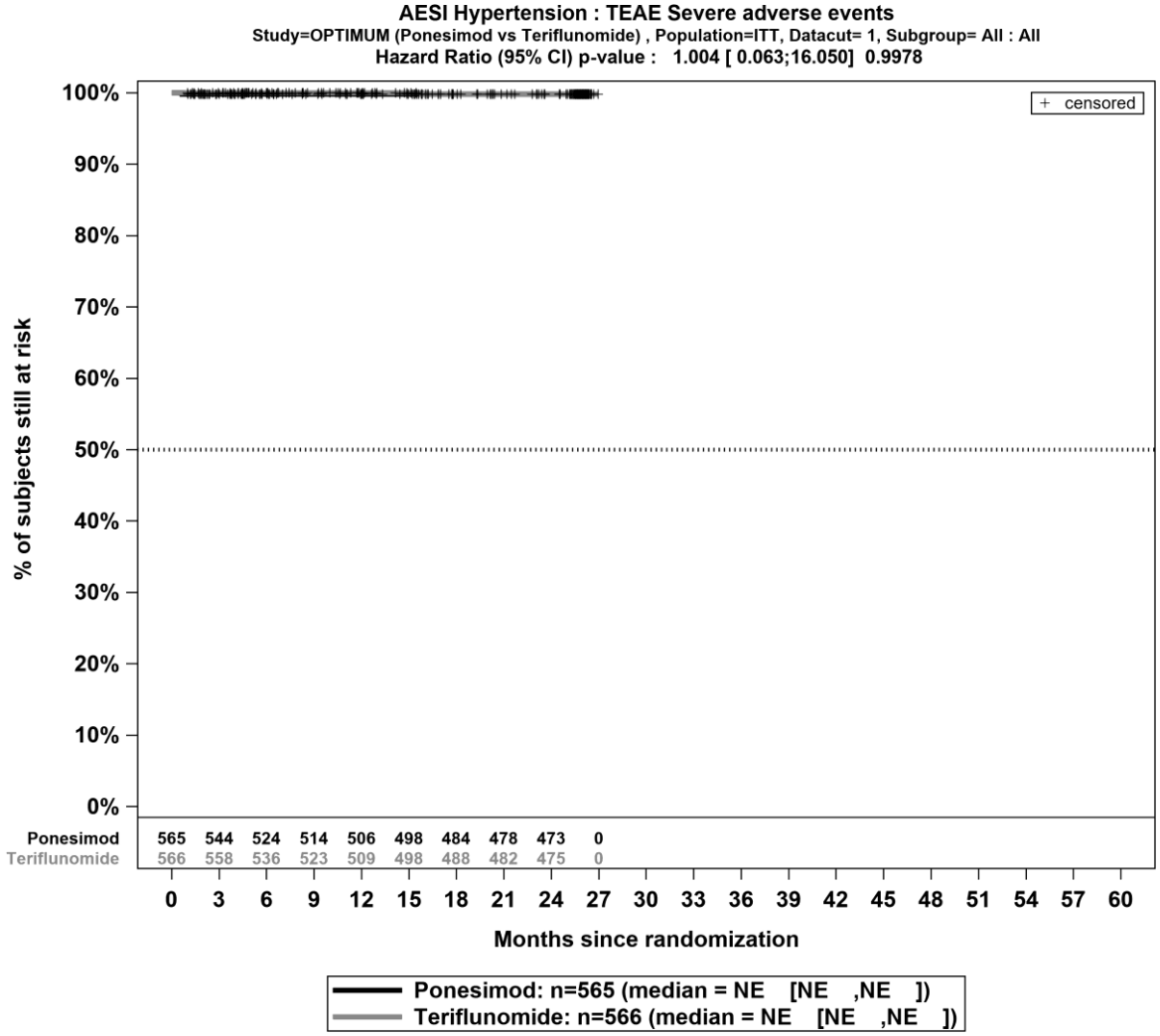


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

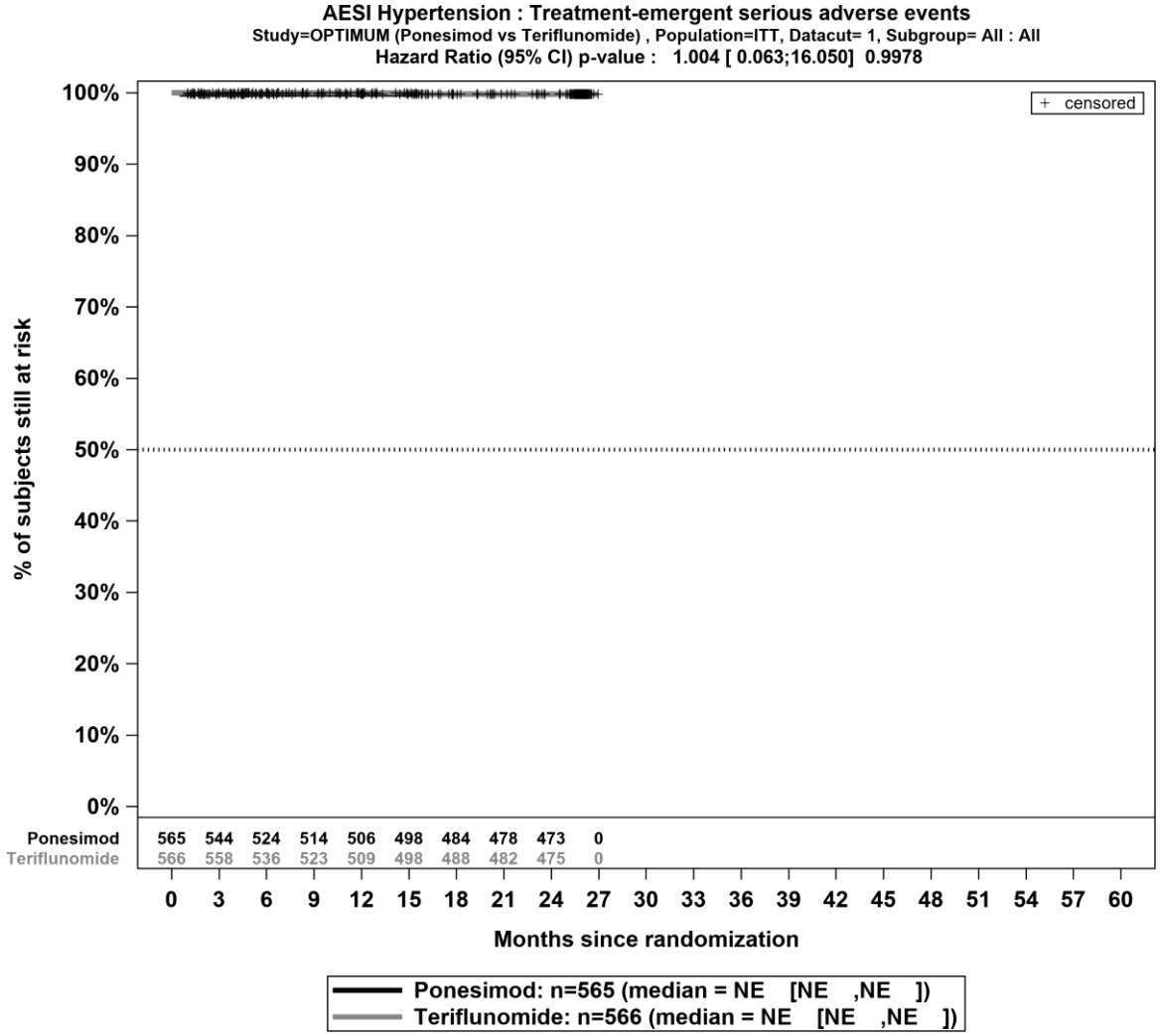


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

4.3.1.3.1.10.3.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen

Tabelle 4-86: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse							
145/565 (25,7%)	NA [NA; NA]	82/566 (14,5%)	NA [NA; NA]	2,04 [1,51; 2,75] p<0,0001	1,77 [1,39; 2,26] p<0,0001	11,20% [6,60%; 15,80%] p<0,0001	1,93 [1,47; 2,53] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
2/565 (0,4%)	NA [NA; NA]	5/566 (0,9%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,08; 2,06] p=0,2566	0,40 [0,08; 2,06] p=0,2731	-0,50% [-1,40%; 0,40%] p=0,2559	0,40 [0,08; 2,08] p=0,2770
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen – Schwere unerwünschte Ereignisse							
4/565 (0,7%)	NA [NA; NA]	4/566 (0,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,25; 4,03] p=0,9980	1,00 [0,25; 3,99] p=0,9980	0,00% [-1,00%; 1,00%] p=0,9980	1,01 [0,25; 4,03] p=0,9904

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Im Folgenden werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse beschrieben, bei denen mindestens ein Ereignis im Behandlungs– oder im Kontrollarm In der OPTIMUM-Studie aufgetreten ist.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Jegliche unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 145 Ereignisse (25,7%) und im Kontrollarm 82 Ereignisse (14,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR: 2,04 [1,51; 2,75]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR: 1,77 [1,39; 2,26]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD: 11,20% [6,60%; 15,80%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR: 1,93 [1,47; 2,53]; $p < 0,0001$).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,4%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,40 [0,08; 2,08]; $p = 0,2770$).

Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen – Schwere unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 4 Ereignisse (0,7%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (0,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,01 [0,25; 4,03]; $p = 0,9904$).

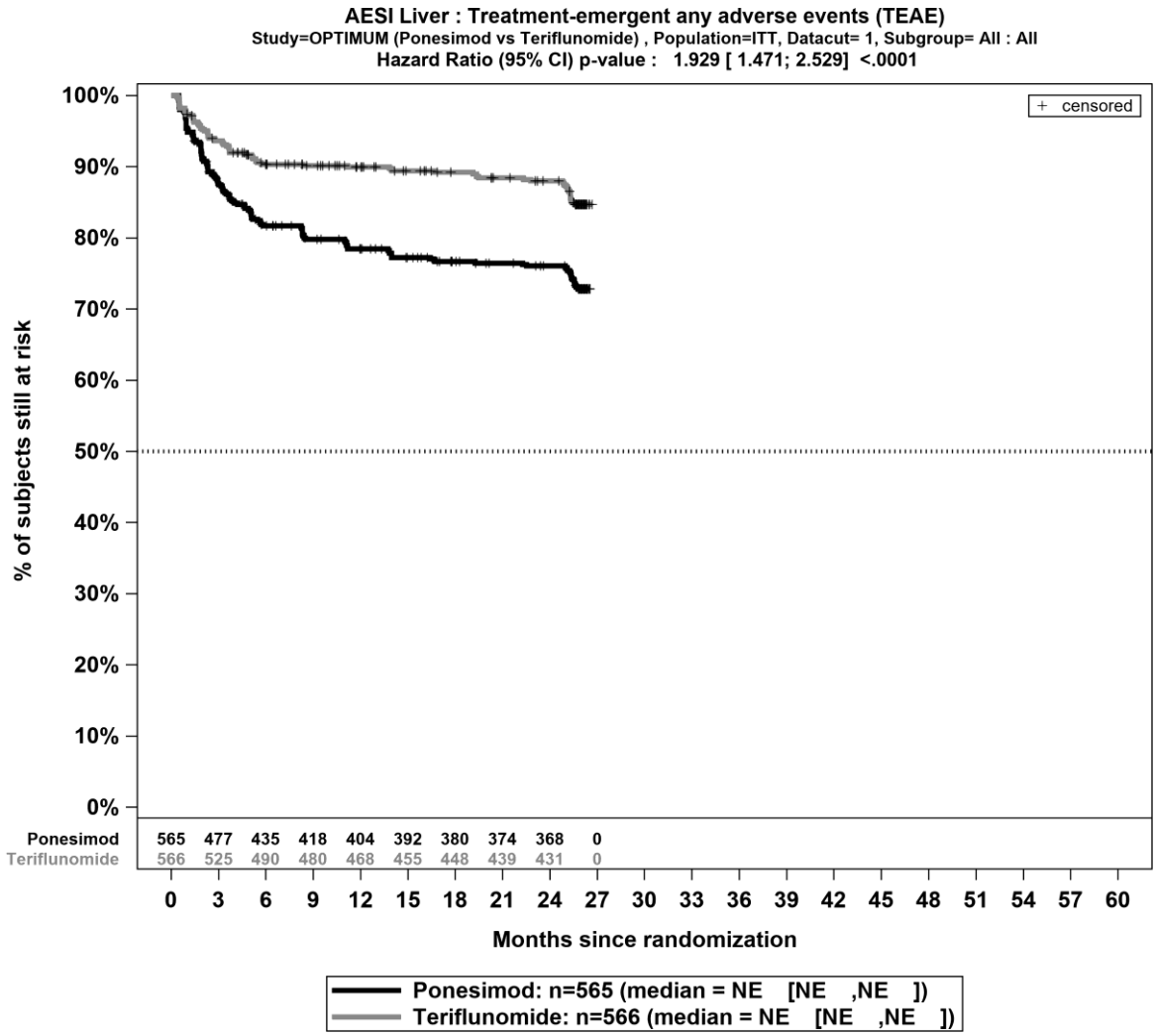


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

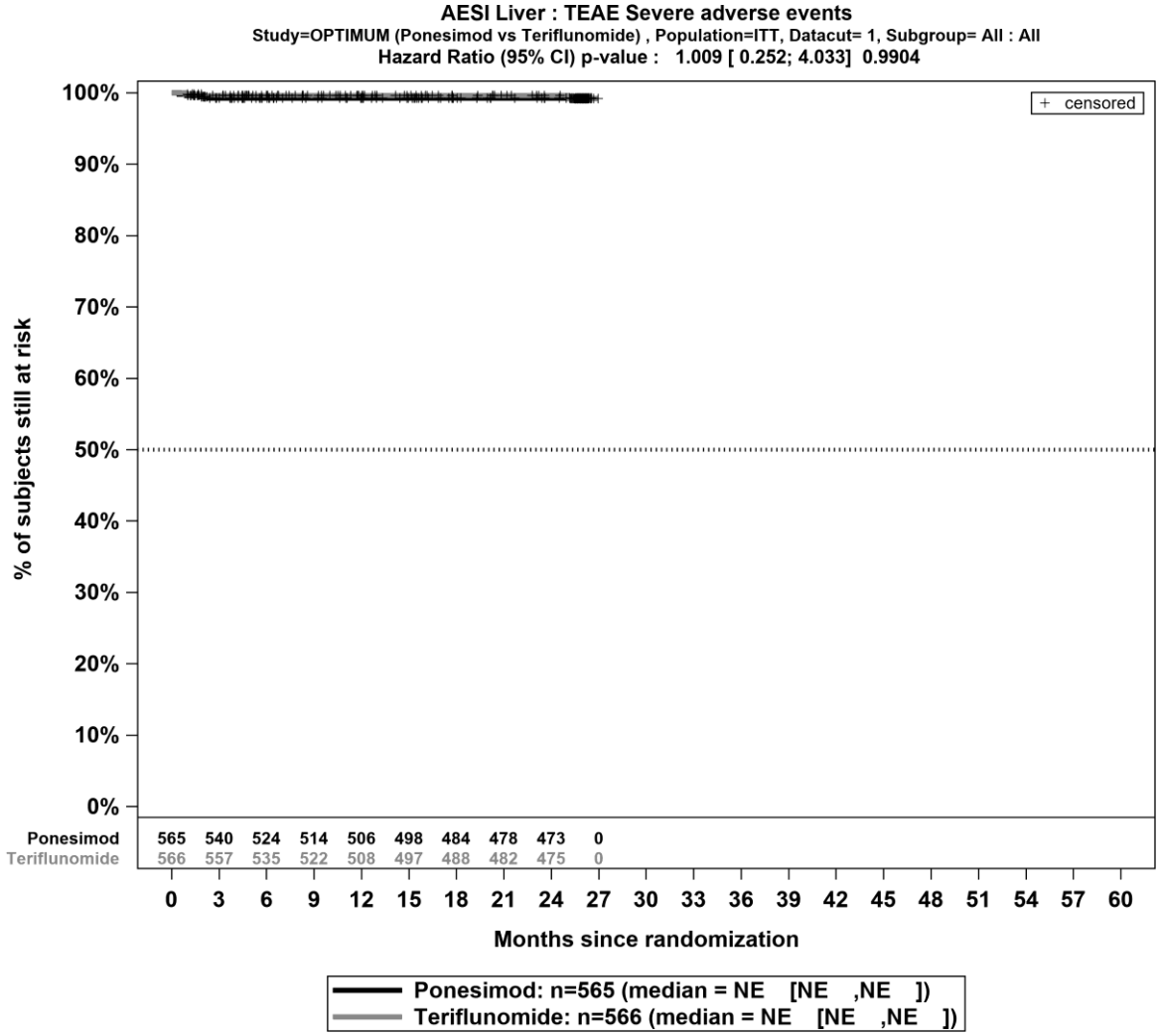


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

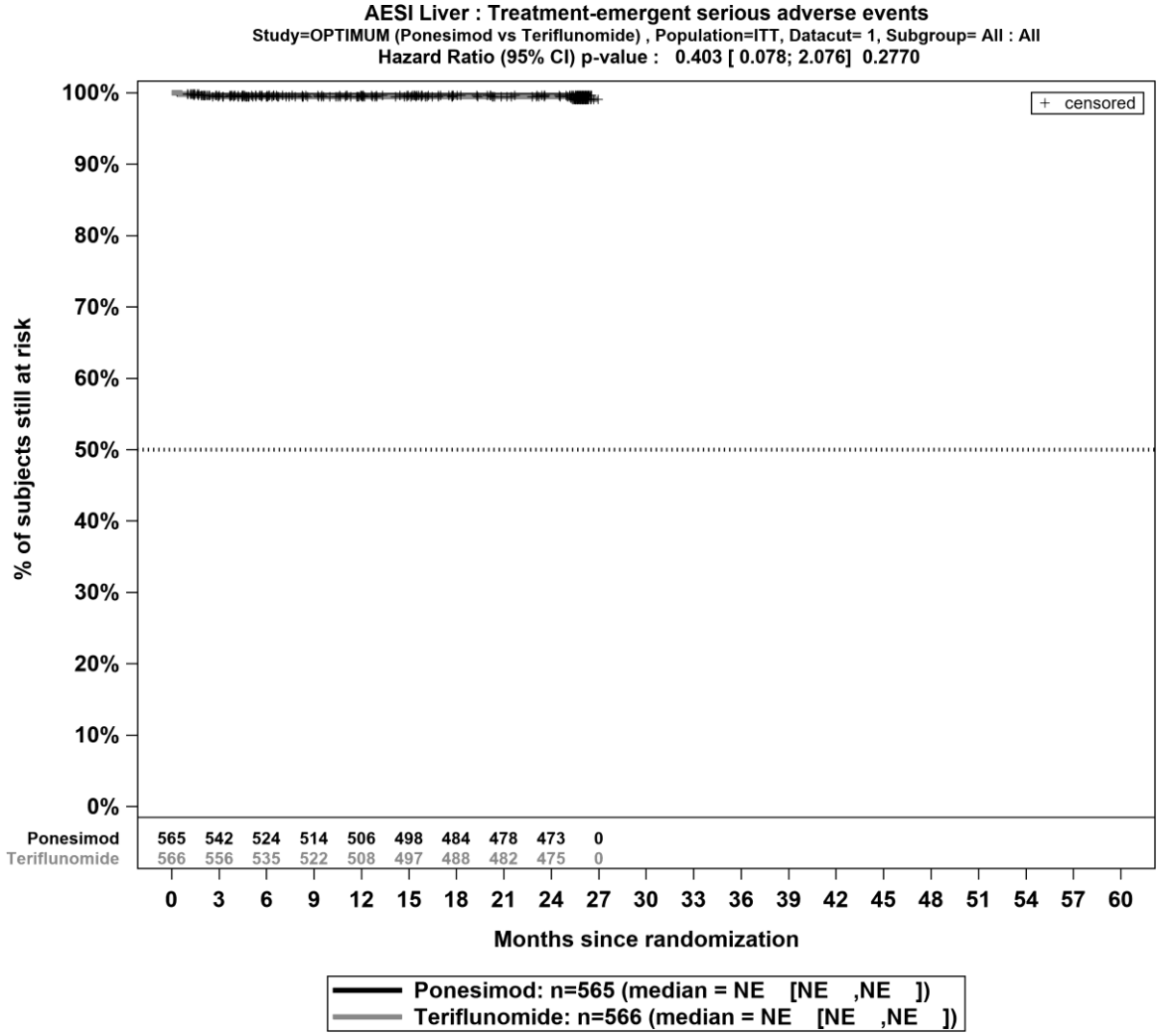


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

4.3.1.3.1.10.3.4 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen

Tabelle 4-87: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse							
45/565 (8,0%)	NA [NA; NA]	15/566 (2,7%)	NA [NA; NA]	3,18 [1,75; 5,77] p<0,0001	3,00 [1,70; 5,33] p=0,0002	5,30% [2,70%; 7,90%] p<0,0001	3,13 [1,75; 5,62] p=0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
2/565 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,18; 22,20] p=0,5623	2,00 [0,18; 22,03] p=0,5700	0,20% [-0,40%; 0,80%] p=0,5622	2,02 [0,18; 22,22] p=0,5672
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen – Schwere unerwünschte Ereignisse							
2/565 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	5,03 [0,24; 104,94] NA	5,01 [0,24; 104,10] NA	0,40% [-0,10%; 0,80%] p=0,1566	NA [NA; NA] NA

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Im Folgenden werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse beschrieben, bei denen mindestens ein Ereignis im Behandlungs– oder im Kontrollarm In der OPTIMUM-Studie aufgetreten ist.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Jegliche unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 45 Ereignisse (8,0%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (2,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR: 3,18 [1,75; 5,77]; p < 0,0001), das Relative Risiko (RR: 3,00 [1,70; 5,33]; p = 0,0002) und die Risikodifferenz (RD: 5,30% [2,70%; 7,90%]; p < 0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR: 3,13 [1,75; 5,62]; p = 0,0001).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 2,02 [0,18; 22,22]; p = 0,5672).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen – Schwere unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

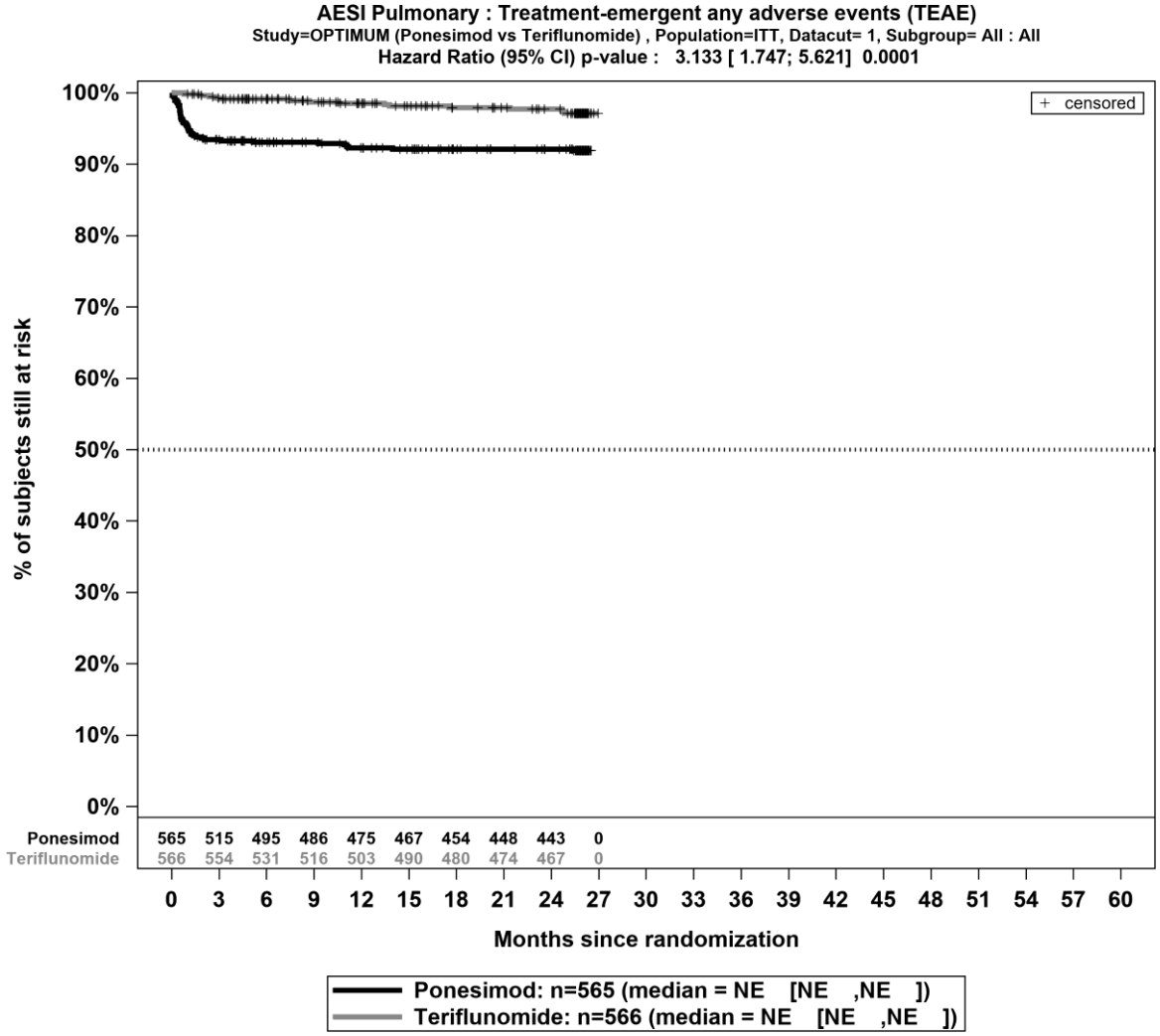


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

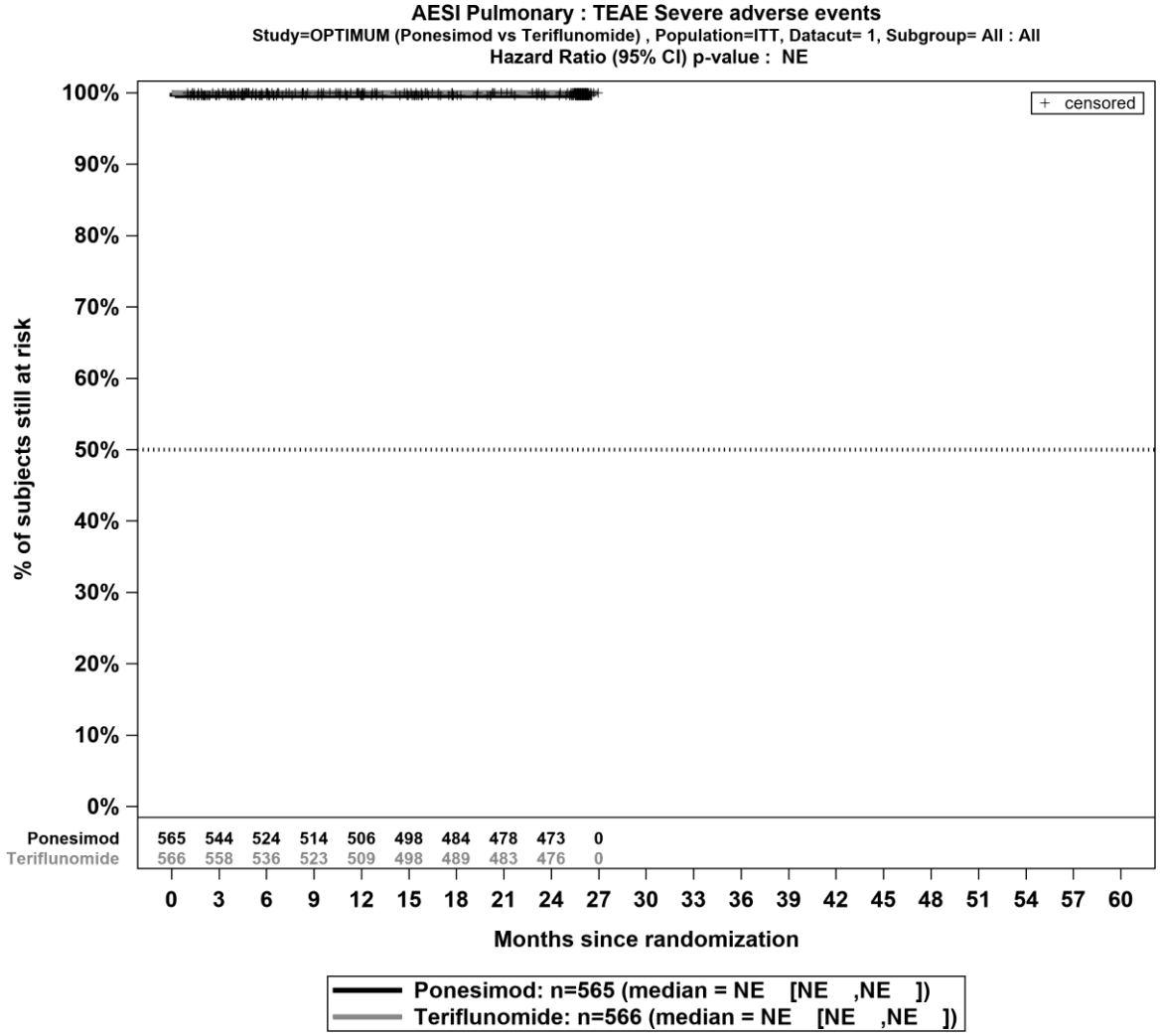


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

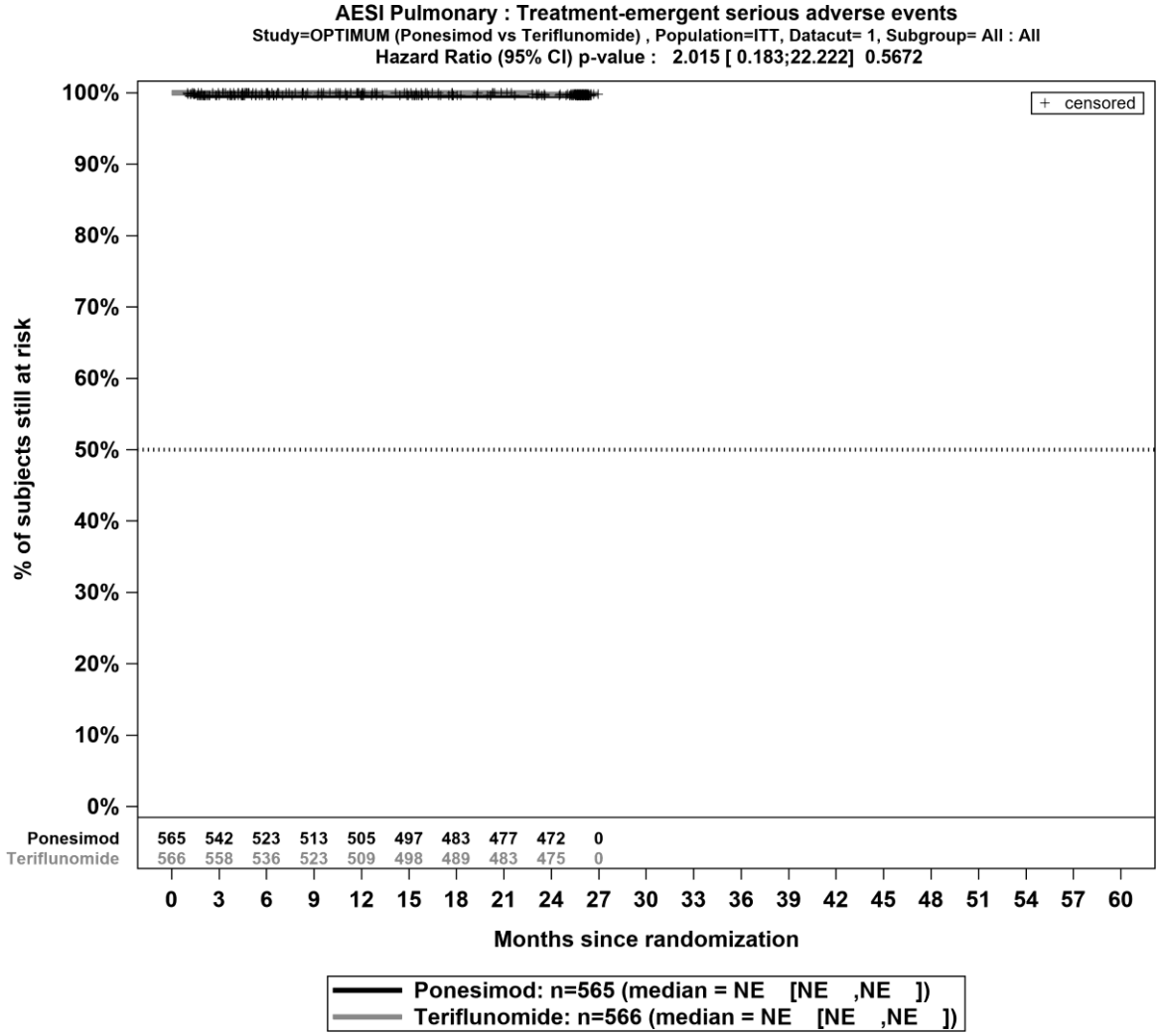


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

4.3.1.3.1.10.3.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaödem

Tabelle 4-88: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaödem bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Jegliche unerwünschten Ereignisse							
6/565 (1,1%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	6,06 [0,73; 50,53] p=0,0578	6,01 [0,73; 49,77] p=0,0963	0,90% [0,00%; 1,80%] p=0,0574	6,08 [0,73; 50,45] p=0,0948
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem – Schwere unerwünschte Ereignisse							
0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	NA [NA; NA] NA

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Im Folgenden werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse beschrieben, bei denen mindestens ein Ereignis im Behandlungs– oder im Kontrollarm In der OPTIMUM-Studie aufgetreten ist.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Jegliche unerwünschten Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Jegliche unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 6 Ereignisse (1,1%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 6,08 [0,73; 50,45]; p = 0,0948).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem – Schwere unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

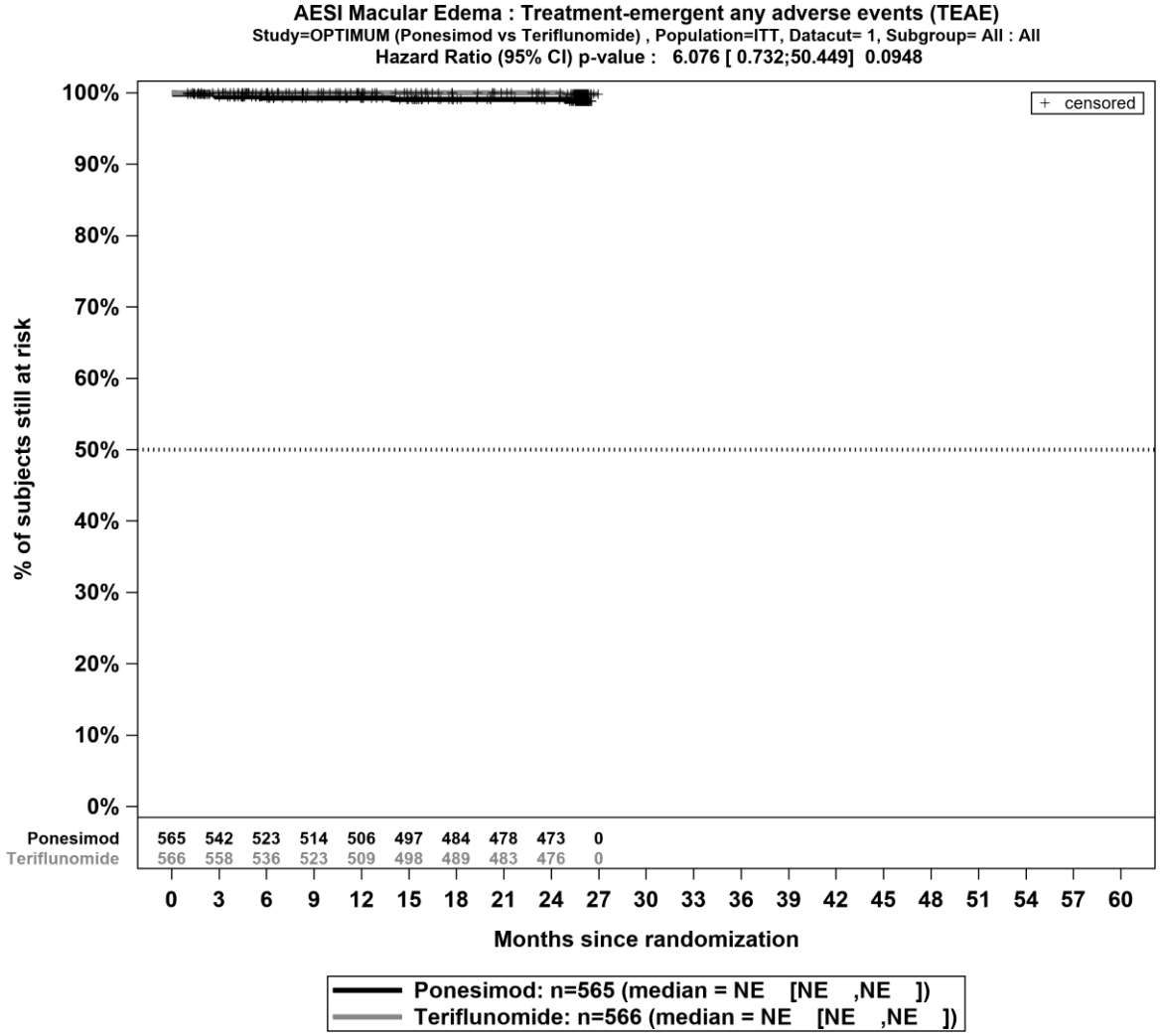


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaödem*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

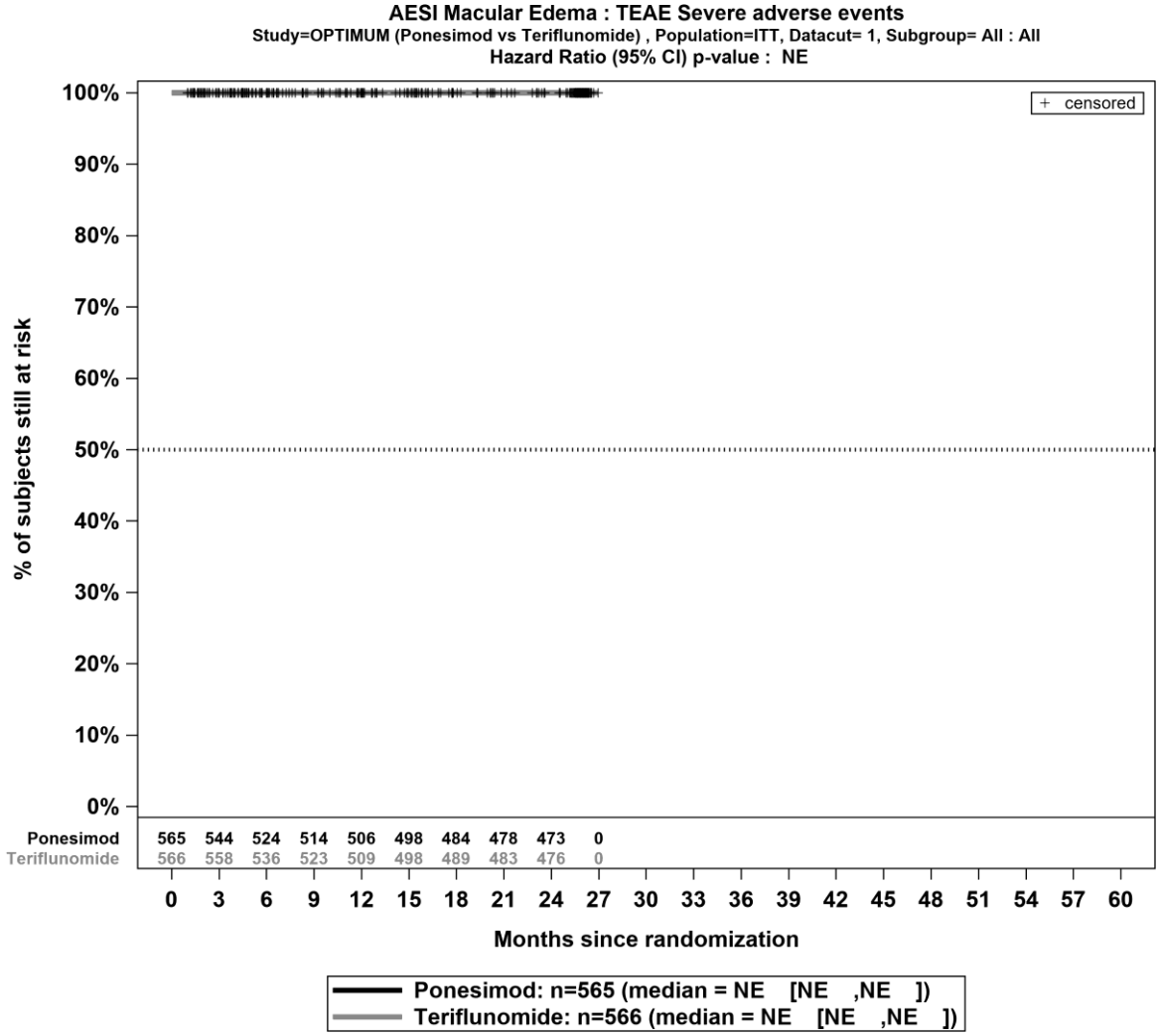


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaödem*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

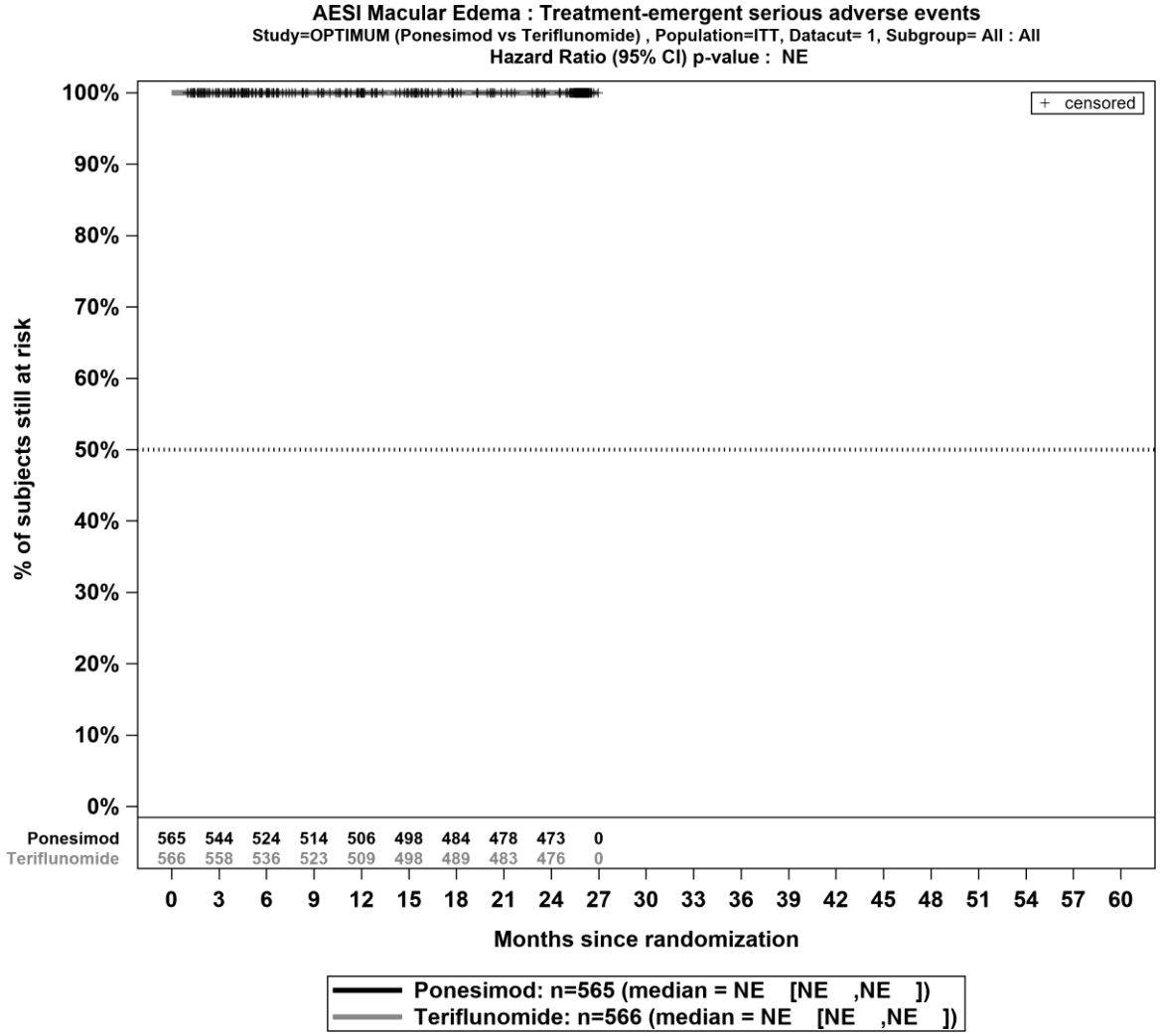


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaödem*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

4.3.1.3.1.10.3.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen

Tabelle 4-89: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse							
27/565 (4,8%)	NA [NA; NA]	27/566 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,58; 1,73] p=0,9947	1,00 [0,59; 1,69] p=0,9947	0,00% [-2,50%; 2,50%] p=0,9947	1,01 [0,59; 1,72] p=0,9747
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen – Schwere unerwünschte Ereignisse							
1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Im Folgenden werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse beschrieben, bei denen mindestens ein Ereignis im Behandlungs– oder im Kontrollarm In der OPTIMUM-Studie aufgetreten ist.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Jegliche unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 27 Ereignisse (4,8%) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (4,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,01 [0,59; 1,72]; p = 0,9747).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,2%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen – Schwere unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,2%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

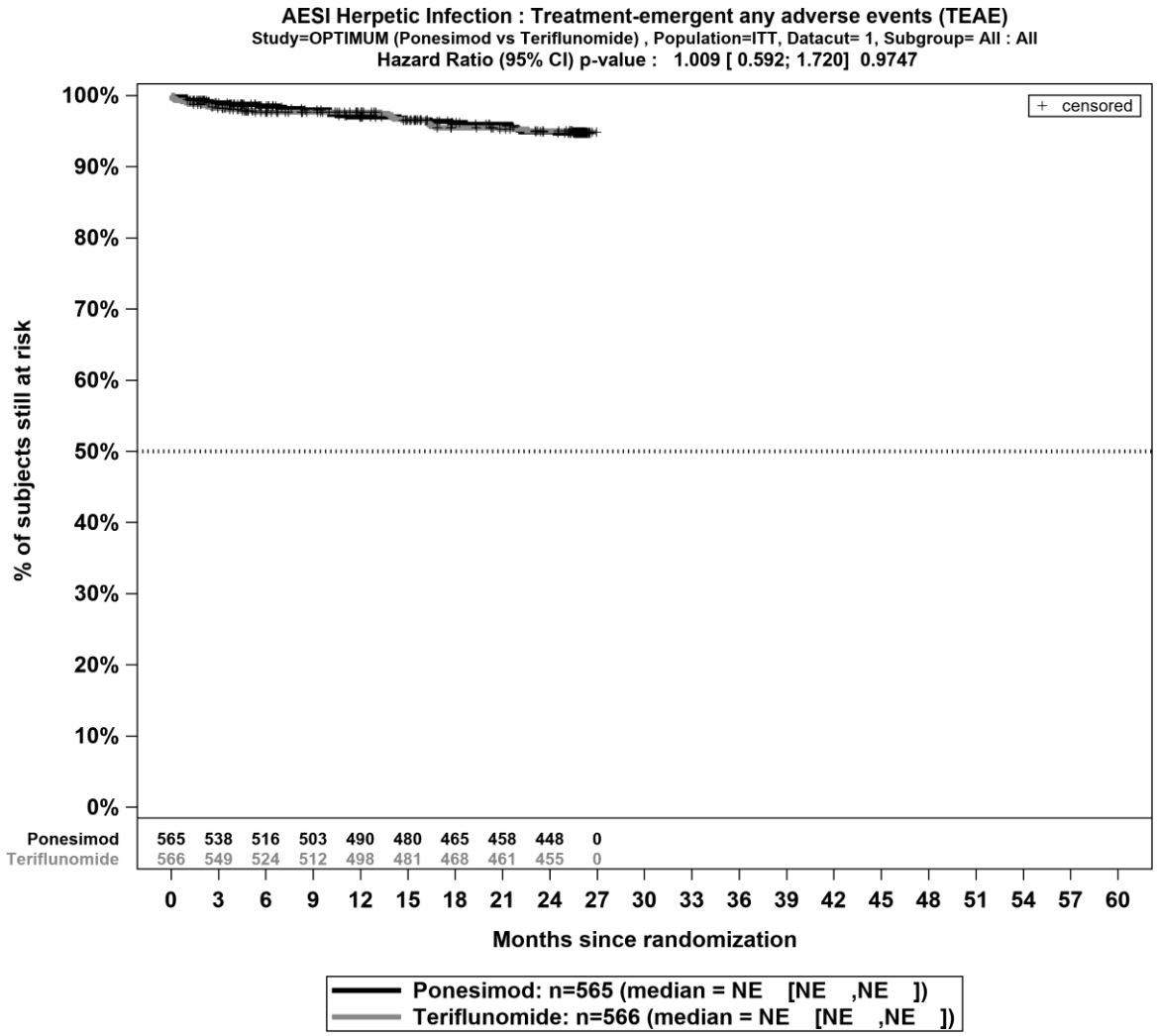


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

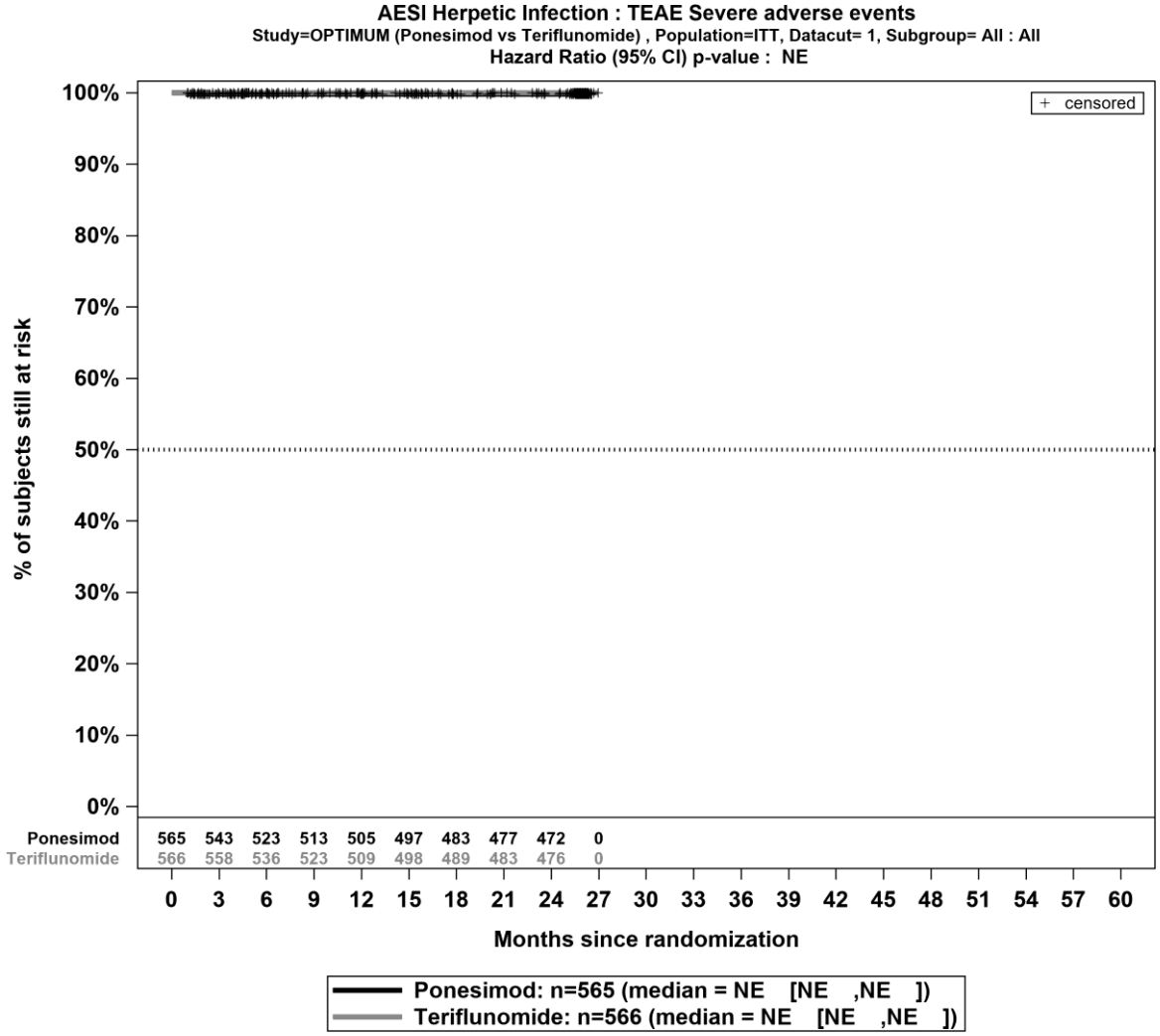


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

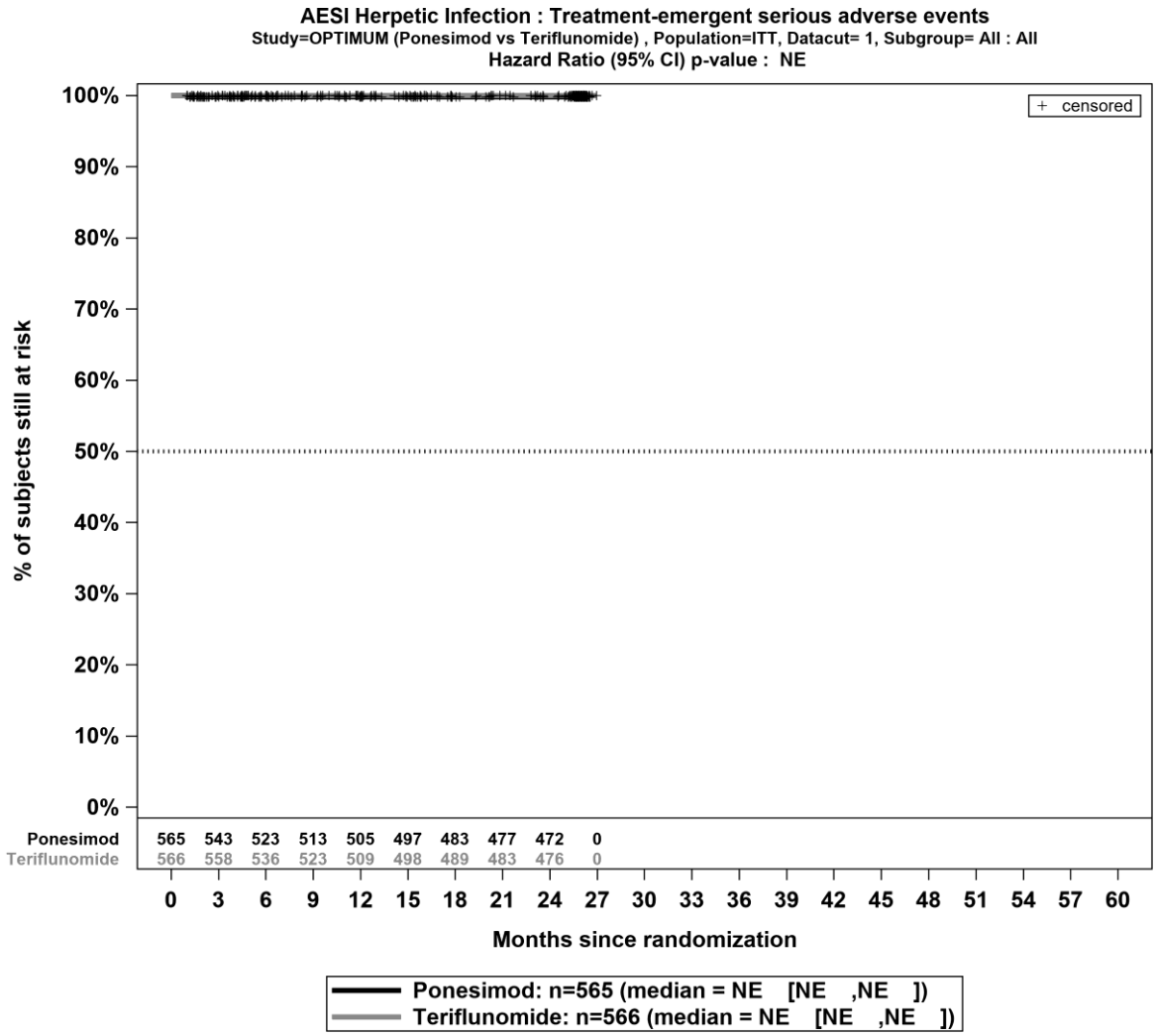


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen,* Safety Population, OPTIMUM-Studie

4.3.1.3.1.10.3.7 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut

Tabelle 4-90: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse							
5/565 (0,9%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	5,04 [0,59; 43,32] p=0,1013	5,01 [0,59; 42,74] p=0,1407	0,70% [-0,10%; 1,60%] p=0,1009	5,04 [0,59; 43,14] p=0,1398
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
2/565 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	5,03 [0,24; 104,94] NA	5,01 [0,24; 104,10] NA	0,40% [-0,10%; 0,80%] p=0,1566	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut – Schwere unerwünschte Ereignisse							
1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,12; 74,06] NA	3,01 [0,12; 73,62] NA	0,20% [-0,20%; 0,50%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Im Folgenden werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse beschrieben, bei denen mindestens ein Ereignis im Behandlungs– oder im Kontrollarm In der OPTIMUM-Studie aufgetreten ist.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Jegliche unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 5 Ereignisse (0,9%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 5,04 [0,59; 43,14]; p = 0,1398).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut – Schwere unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,2%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

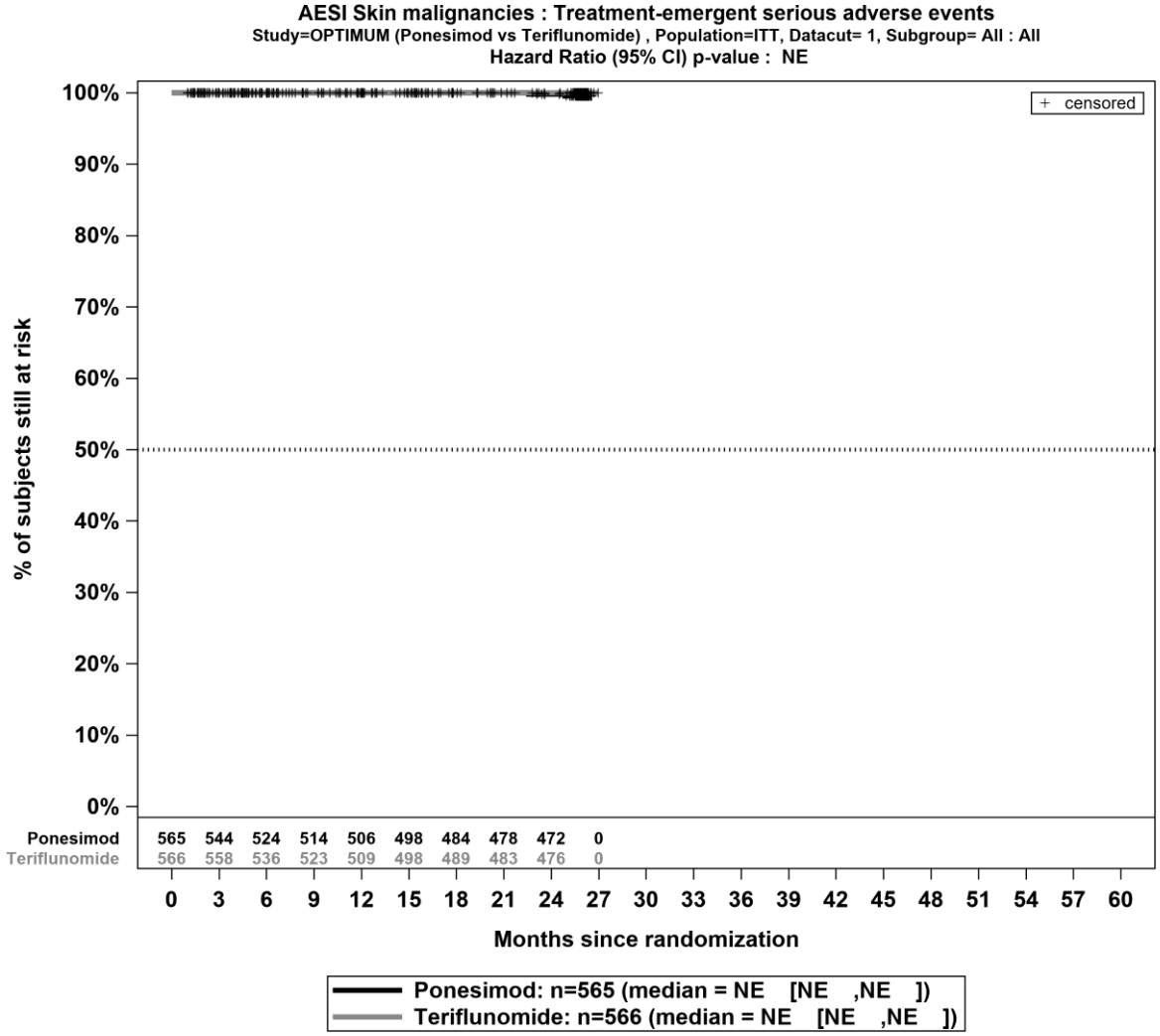


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

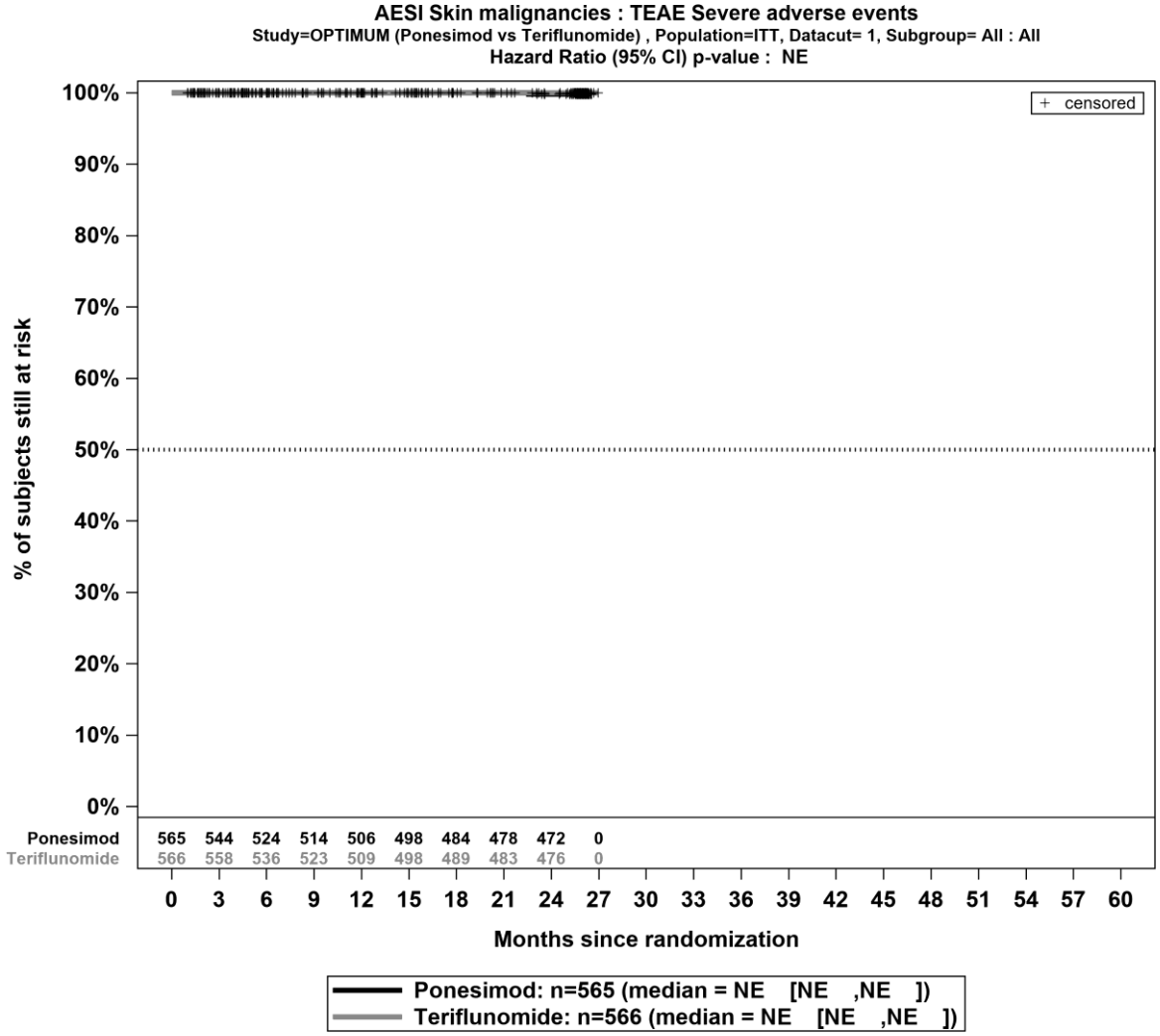


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

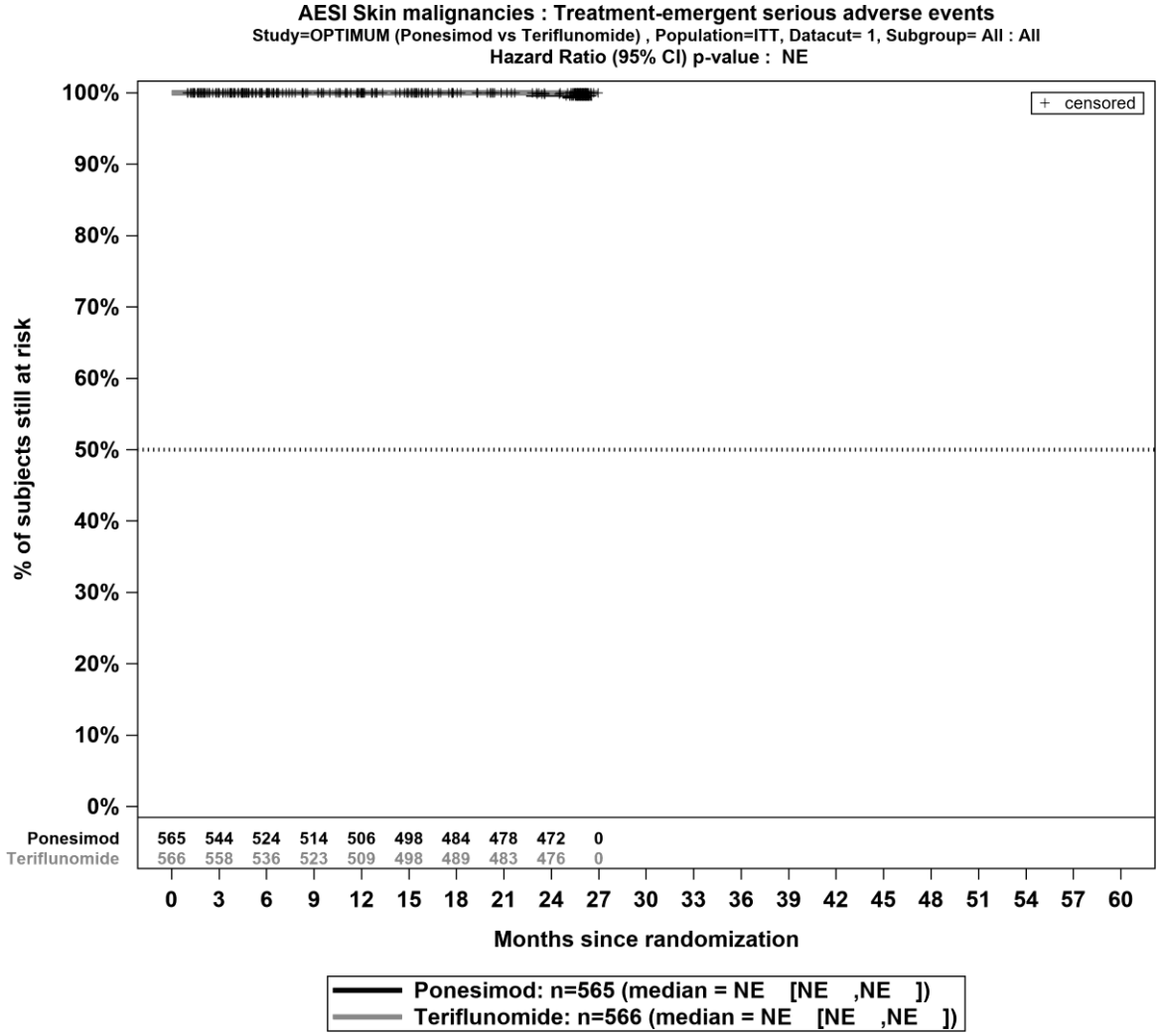


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

4.3.1.3.1.10.3.8 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut

Tabelle 4-91: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse							
1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,05] p=0,9990	1,00 [0,06; 15,98] p=0,9990	0,00% [-0,50%; 0,50%] p=0,9990	1,02 [0,06; 16,38] p=0,9864
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,05] p=0,9990	1,00 [0,06; 15,98] p=0,9990	0,00% [-0,50%; 0,50%] p=0,9990	1,02 [0,06; 16,38] p=0,9864
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut – Schwere unerwünschte Ereignisse							
1/565 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,05] p=0,9990	1,00 [0,06; 15,98] p=0,9990	0,00% [-0,50%; 0,50%] p=0,9990	1,02 [0,06; 16,38] p=0,9864

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Im Folgenden werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse beschrieben, bei denen mindestens ein Ereignis im Behandlungs– oder im Kontrollarm In der OPTIMUM-Studie aufgetreten ist.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Jegliche unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,2%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,02 [0,06; 16,38]; p = 0,9864).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,2%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,06; 16,38]; p=0,9864).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut – Schwere unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,2%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,06; 16,38]; p=0,9864).

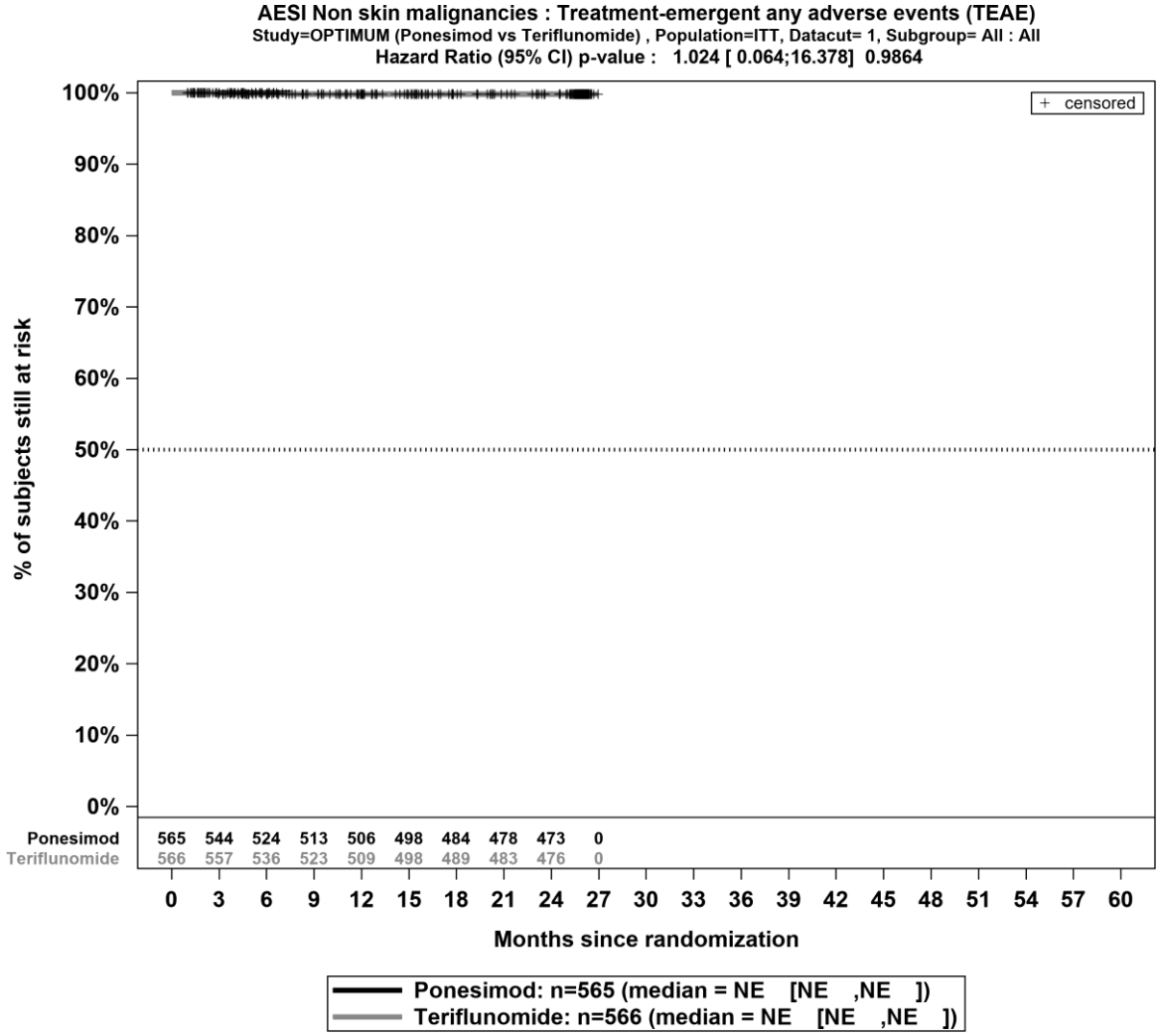


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

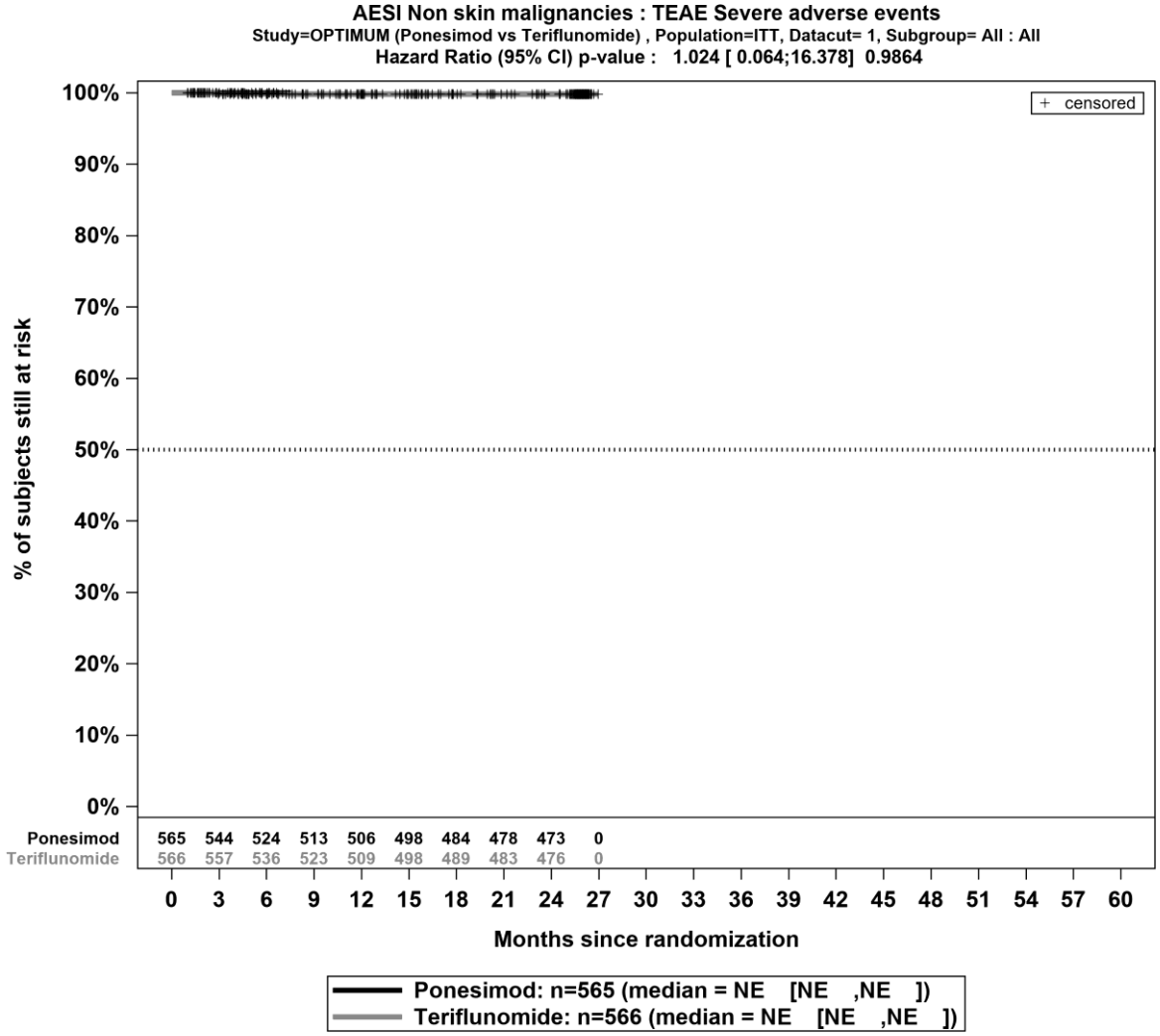


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

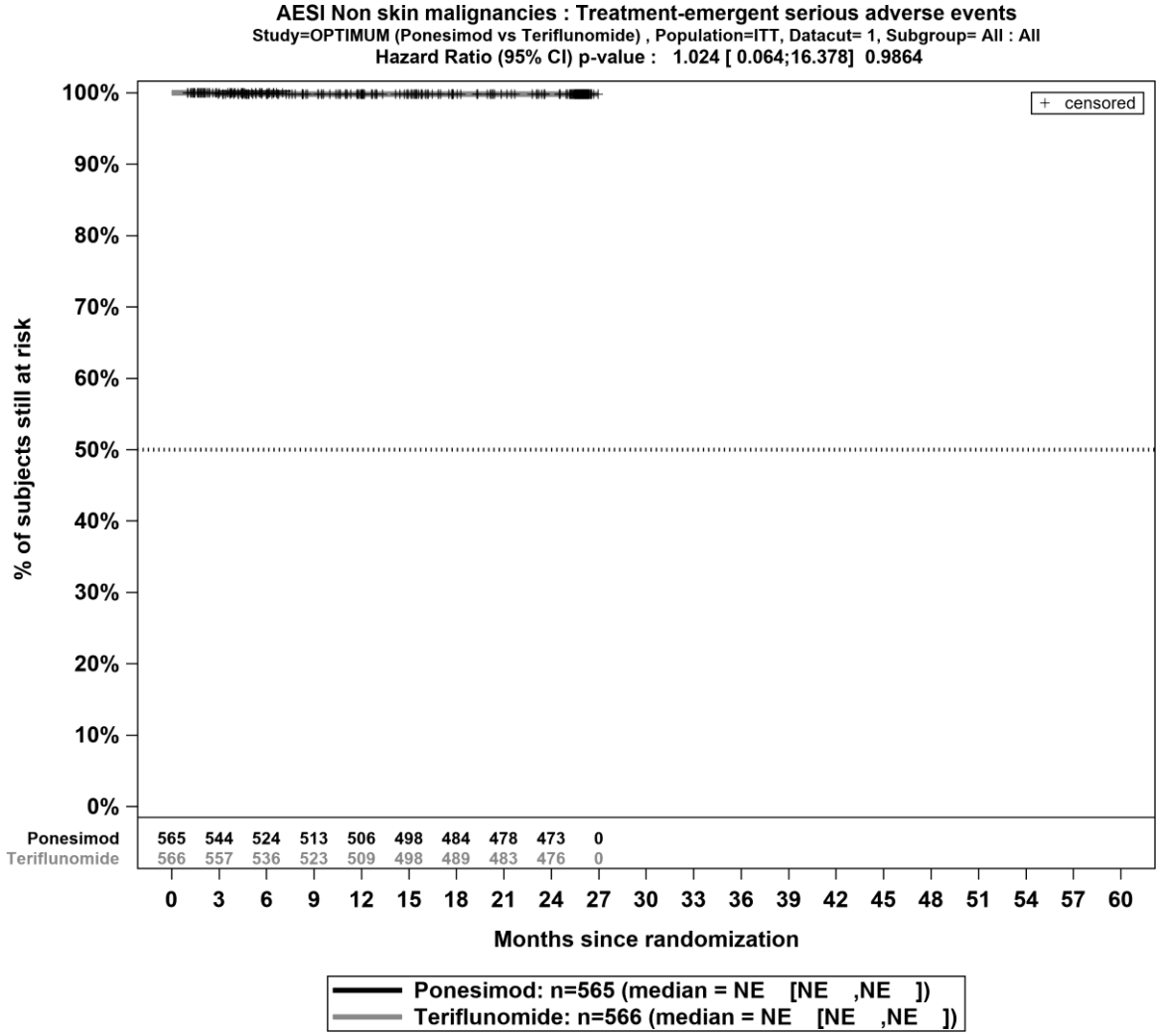


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

4.3.1.3.1.10.3.9 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle

Tabelle 4-92: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Jegliche unerwünschten Ereignisse							
8/565 (1,4%)	NA [NA; NA]	1/566 (0,2%)	NA [NA; NA]	8,12 [1,01; 65,09] p=0,0191	8,01 [1,01; 63,87] p=0,0494	1,20% [0,20%; 2,30%] p=0,0188	8,11 [1,01; 64,84] p=0,0484
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
3/565 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	7,05 [0,36; 136,80] NA	7,01 [0,36; 135,45] NA	0,50% [-0,10%; 1,10%] p=0,0824	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle – Schwere unerwünschte Ereignisse							
2/565 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/566 (0,0%)	NA [NA; NA]	5,03 [0,24; 104,94] NA	5,01 [0,24; 104,10] NA	0,40% [-0,10%; 0,80%] p=0,1566	NA [NA; NA] NA

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Im Folgenden werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse beschrieben, bei denen mindestens ein Ereignis im Behandlungs– oder im Kontrollarm In der OPTIMUM-Studie aufgetreten ist.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Jegliche unerwünschten Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Jegliche unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 8 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR: 8,12 [1,01; 65,09]; p = 0,0191), das Relative Risiko (RR: 8,01 [1,01; 63,87]; p = 0,0494) und die Risikodifferenz (RD: 1,20% [0,20%; 2,30%]; p = 0,0188) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR: 8,11 [1,01; 64,84]; p = 0,0484).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 3 Ereignisse (0,5%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle – Schwere unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

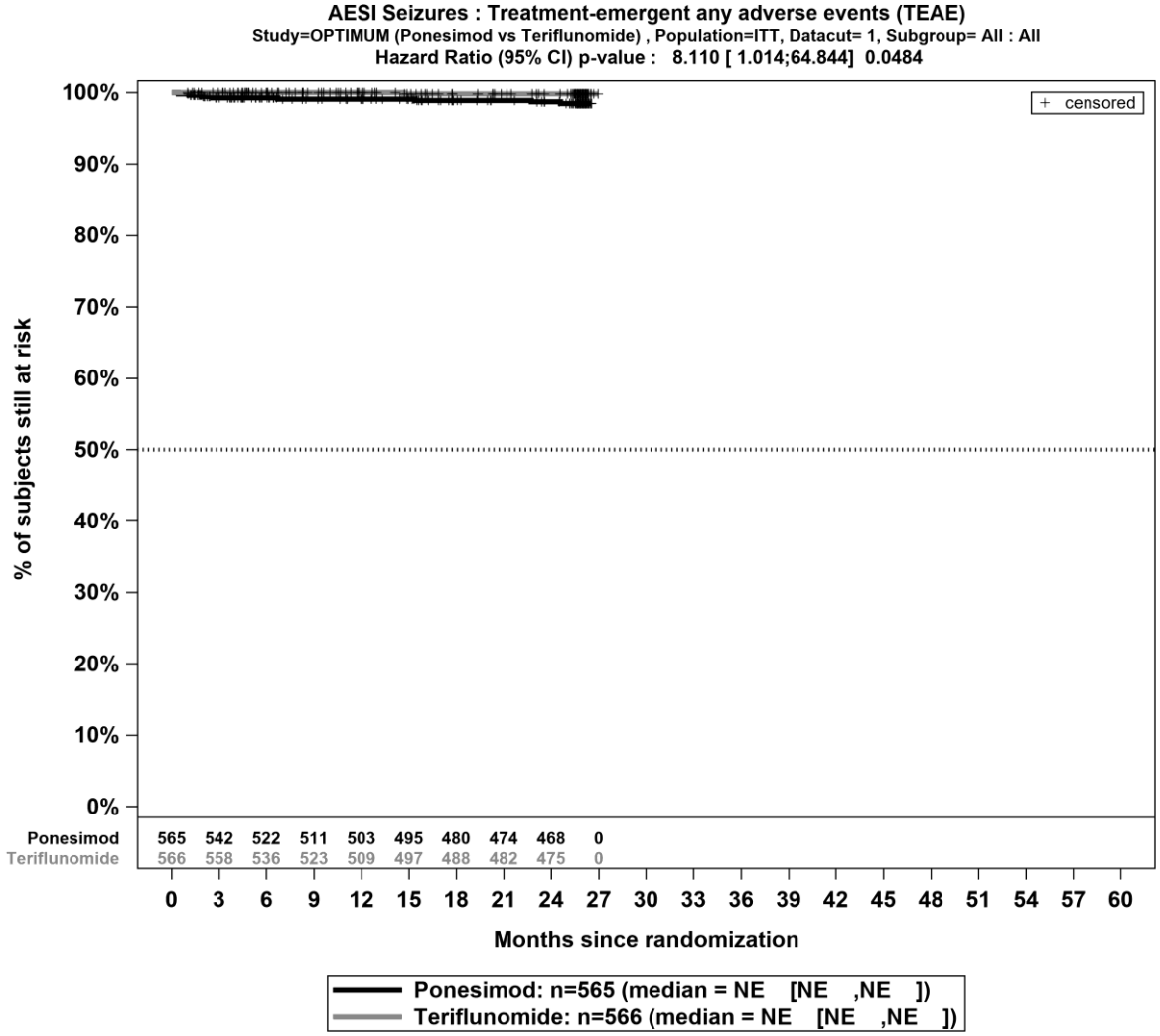


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

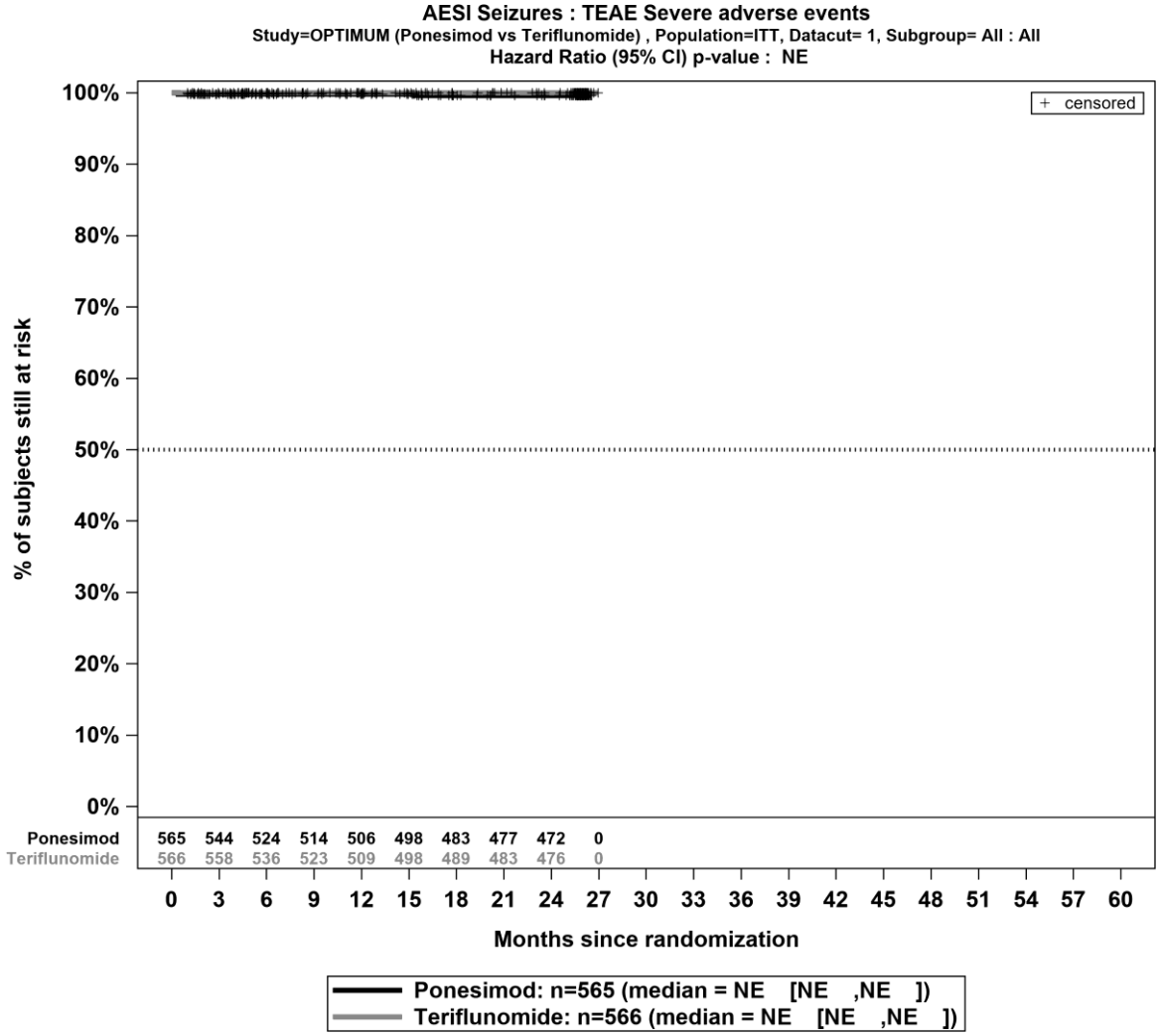


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

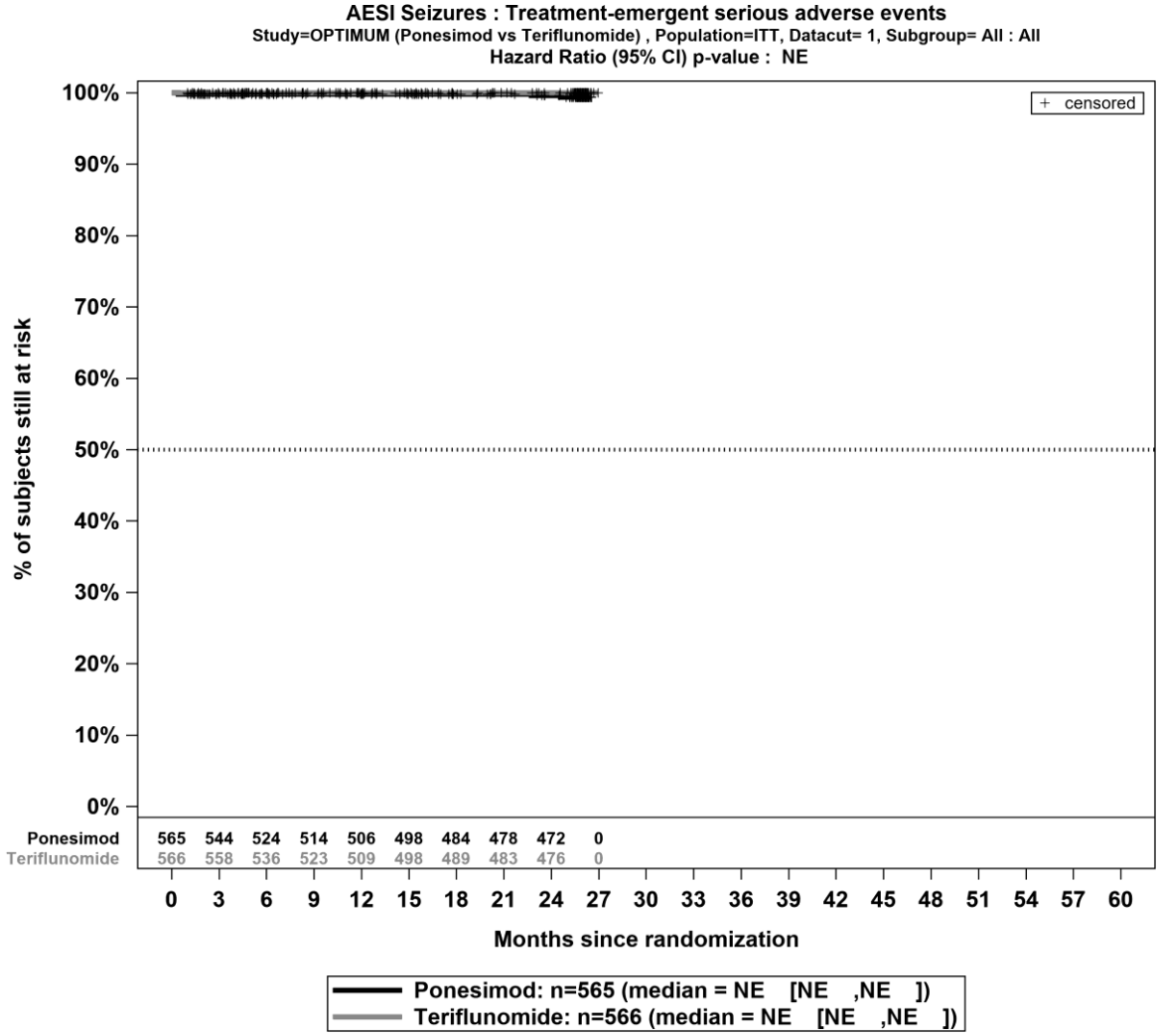


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

4.3.1.3.1.10.3.10 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen

Tabelle 4-93: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse							
9/565 (1,6%)	NA [NA; NA]	5/566 (0,9%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,60; 5,45] p=0,2808	1,80 [0,61; 5,35] p=0,2878	0,70% [-0,60%; 2,00%] p=0,2804	1,83 [0,61; 5,47] p=0,2769
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
7/565 (1,2%)	NA [NA; NA]	4/566 (0,7%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,51; 6,05] p=0,3620	1,75 [0,52; 5,96] p=0,3683	0,50% [-0,60%; 1,70%] p=0,3617	1,78 [0,52; 6,08] p=0,3570
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen – Schwere unerwünschte Ereignisse							
5/565 (0,9%)	NA [NA; NA]	3/566 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,40; 7,04] p=0,4766	1,67 [0,40; 6,95] p=0,4813	0,40% [-0,60%; 1,30%] p=0,4764	1,69 [0,40; 7,08] p=0,4714

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Im Folgenden werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse beschrieben, bei denen mindestens ein Ereignis im Behandlungs– oder im Kontrollarm In der OPTIMUM-Studie aufgetreten ist.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Jegliche unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 9 Ereignisse (1,6%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,83 [0,61; 5,47]; p = 0,2769).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 7 Ereignisse (1,2%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (0,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,78 [0,52; 6,08]; p = 0,3570).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen – Schwere unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:

In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 5 Ereignisse (0,9%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (0,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,69 [0,40; 7,08]; p=0,4714).

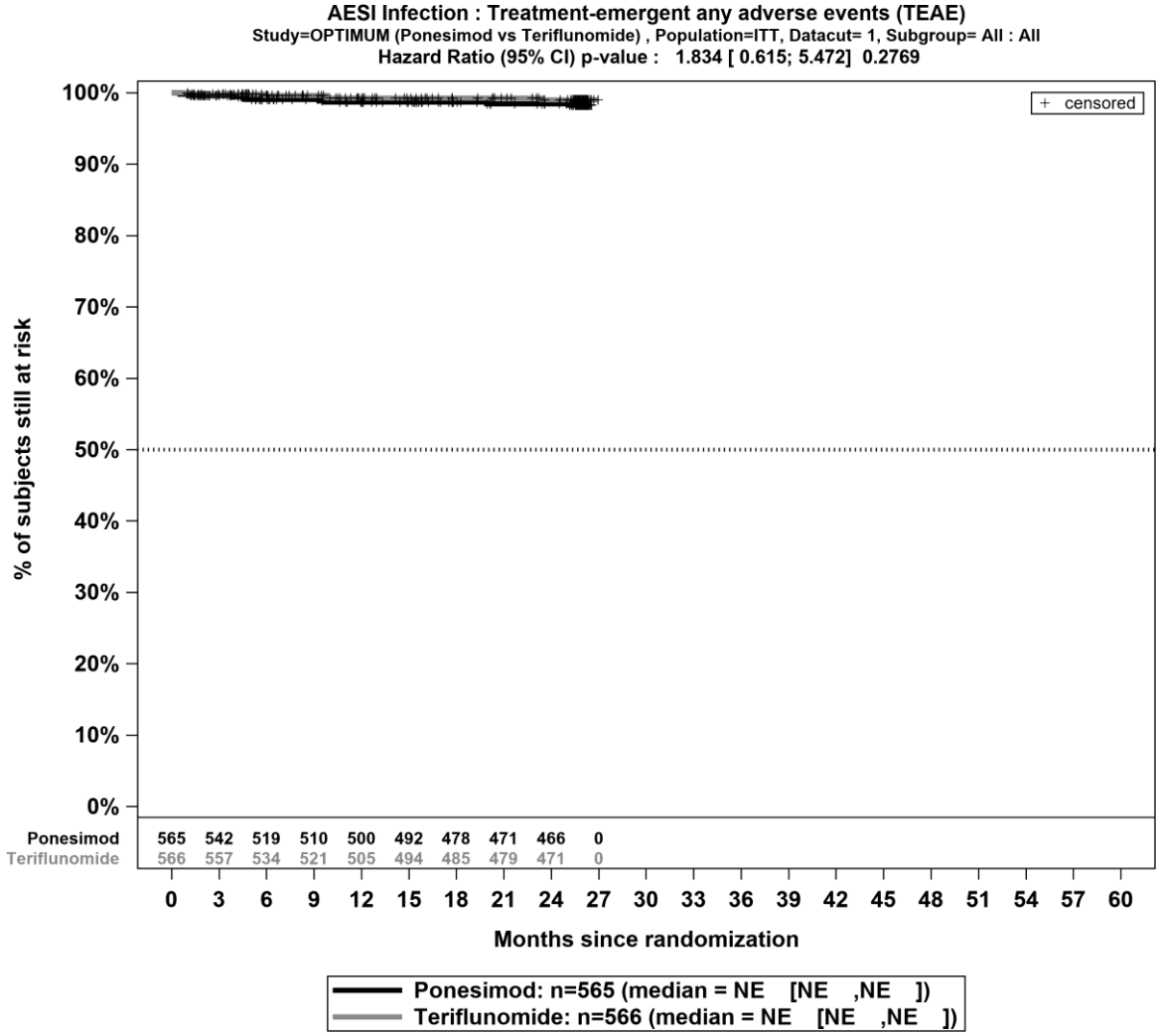


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

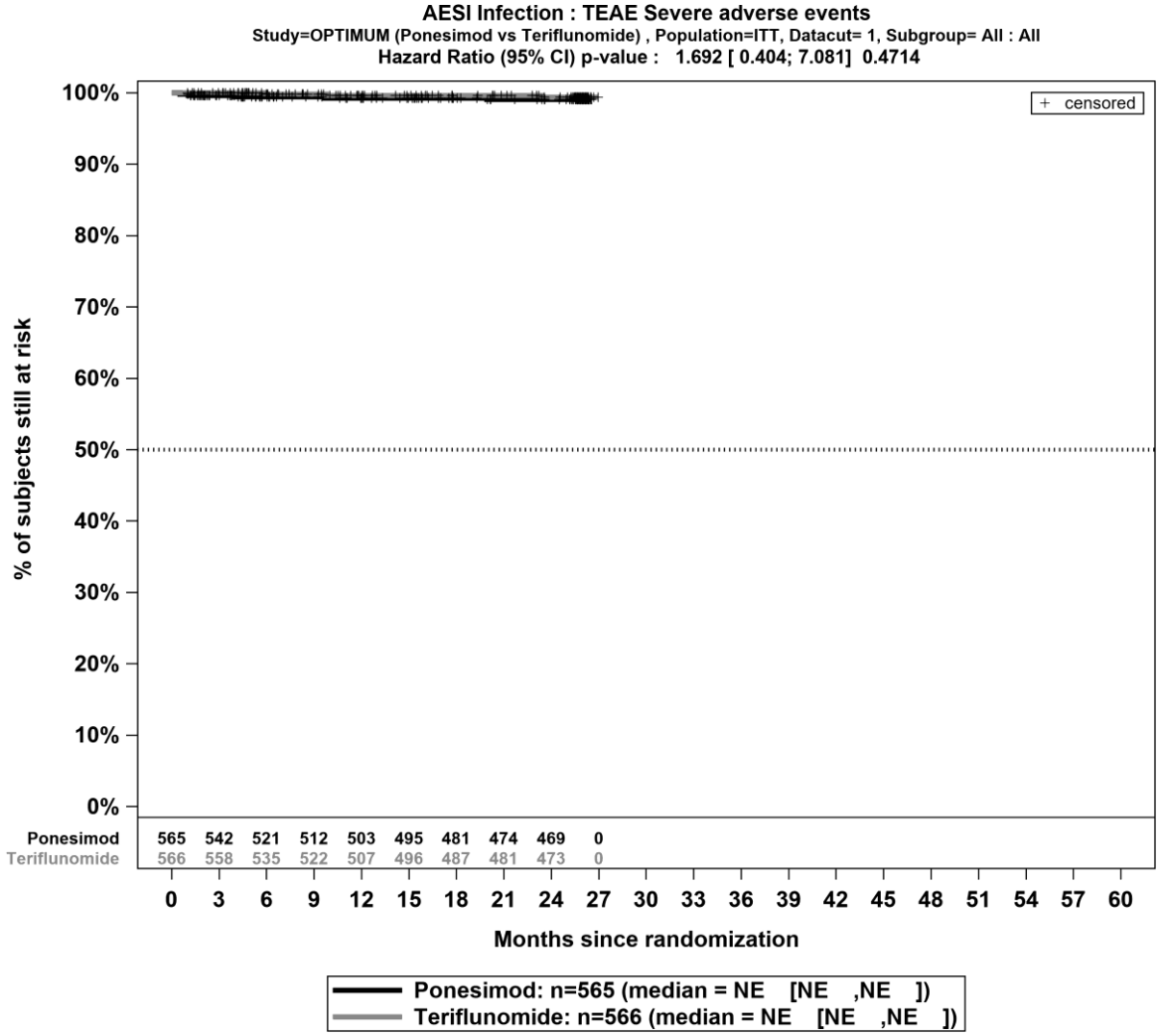


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

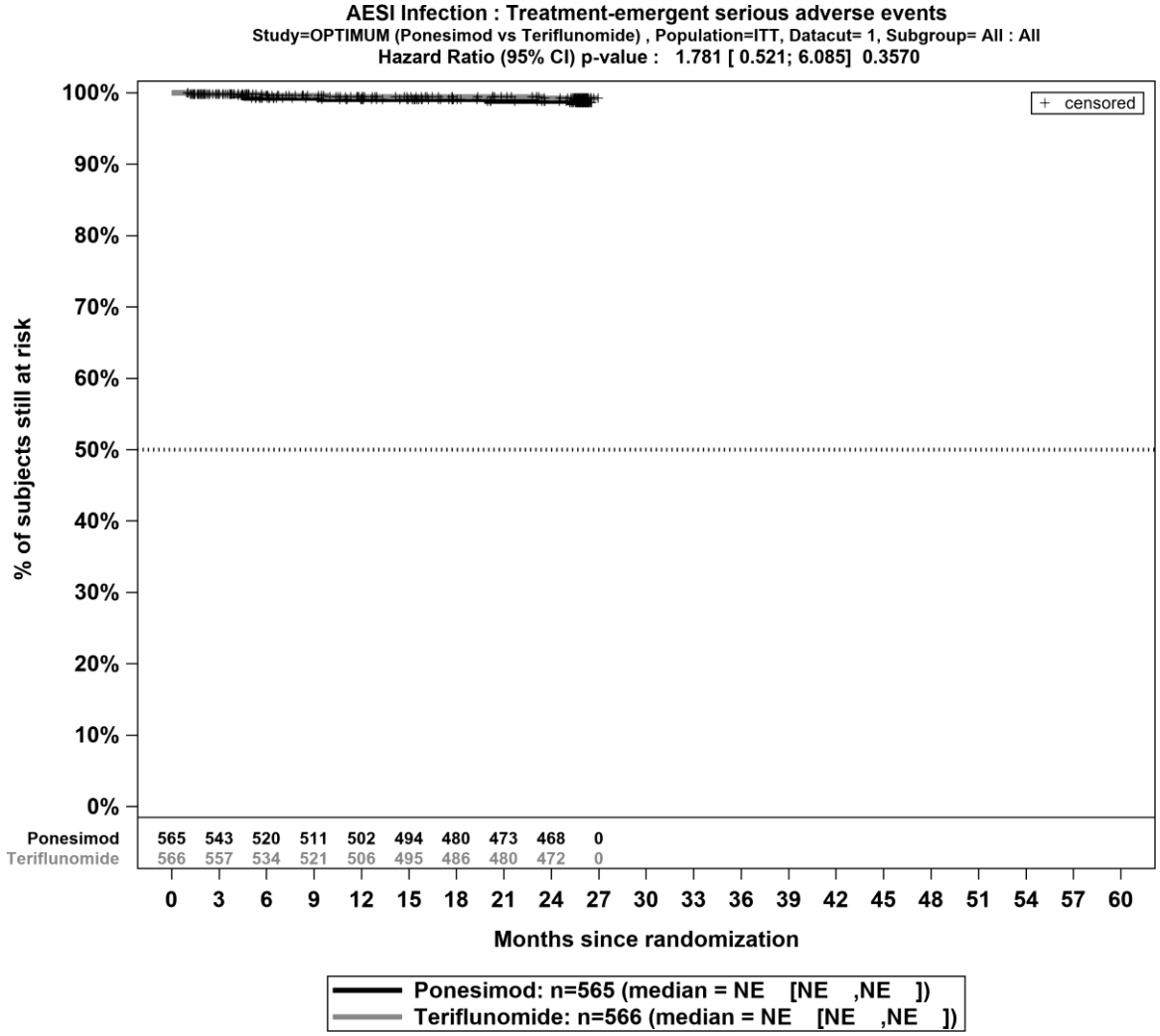


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen*, Safety Population, OPTIMUM-Studie

4.3.1.3.1.10.4 Spezifische Unerwünschte Ereignisse

Die *UE von spezifischem Interesse* werden jeweils nur in Form der Gesamtraten dargestellt, es erfolgt keine Detaildarstellung. Handelt es sich bei dem *UE von spezifischem Interesse* um eine SOC, so sind die zugehörigen PT in Abschnitt 4.3.1.3.1.10.2 unter dem entsprechenden Schweregrad aufgeführt. Für die gemäß MedDRA definierten SMQ oder HLT finden sich die jeweiligen PT ebenfalls unter dem entsprechenden Schweregrad in Abschnitt 4.3.1.3.1.10.2.

4.3.1.3.1.10.4.1 Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Tabelle 4-94: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Jegliche unerwünschten Ereignisse							
0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/566 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,14 [0,01; 2,76] NA	0,14 [0,01; 2,76] NA	-0,50% [-1,10%; 0,10%] p=0,0824	NA [NA; NA] p=0,9956
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/566 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,14 [0,01; 2,76] NA	0,14 [0,01; 2,76] NA	-0,50% [-1,10%; 0,10%] p=0,0824	NA [NA; NA] p=0,9956
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) – Schwere unerwünschte Ereignisse							
0/565 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/566 (0,4%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,01; 4,17] NA	0,20 [0,01; 4,16] NA	-0,40% [-0,80%; 0,10%] p=0,1566	NA [NA; NA] p=0,9964

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Jegliche unerwünschten Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Jegliche unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (0,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]; p=0,9956).

Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (0,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]; p=0,9956).

Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) – Schwere unerwünschte Ereignisse - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]; p=0,9964).

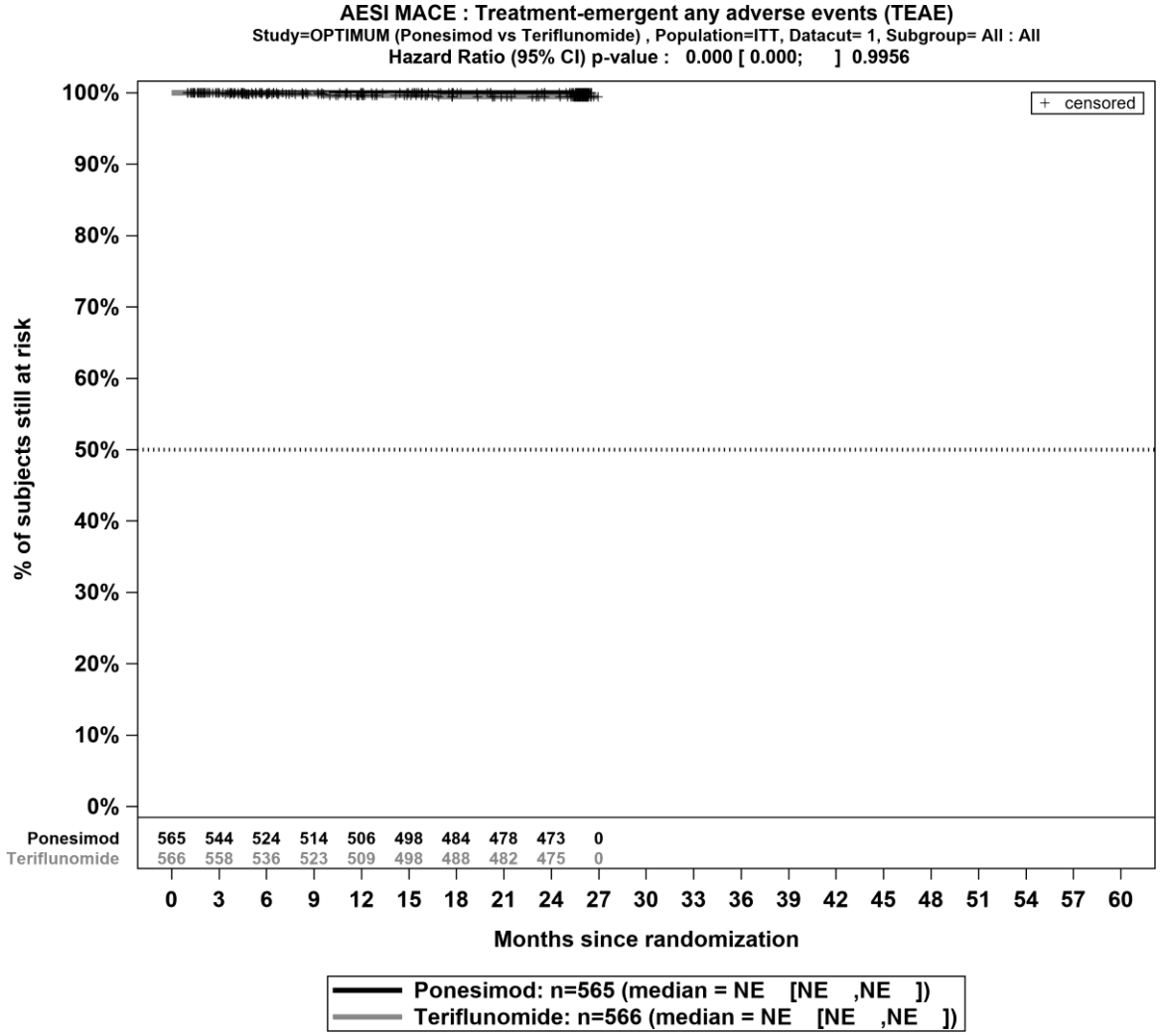


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für *UE von spezifischem Interesse - wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE)*, Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

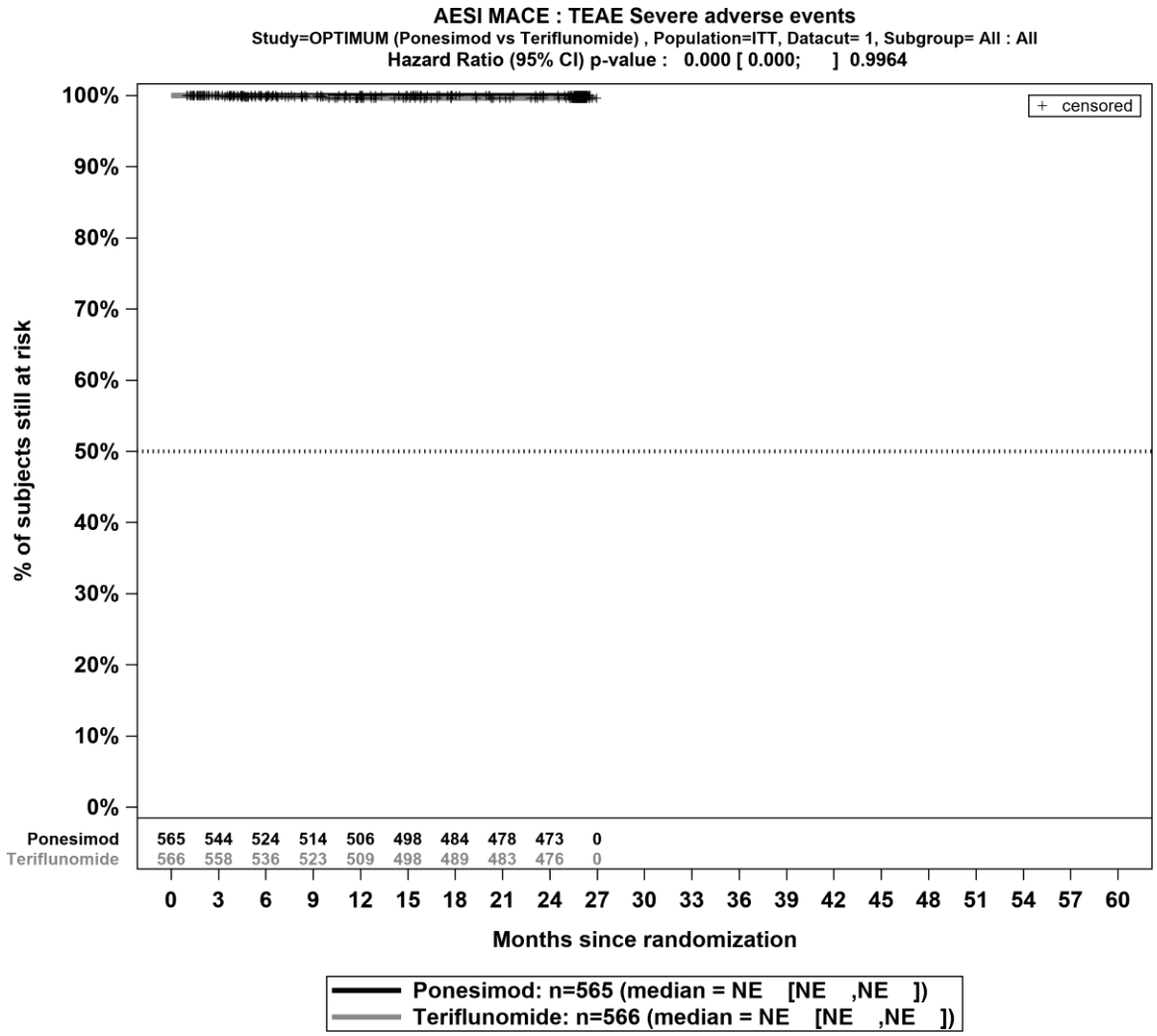


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere unerwünschte Ereignisse* für *UE von spezifischem Interesse - wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE)*, Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

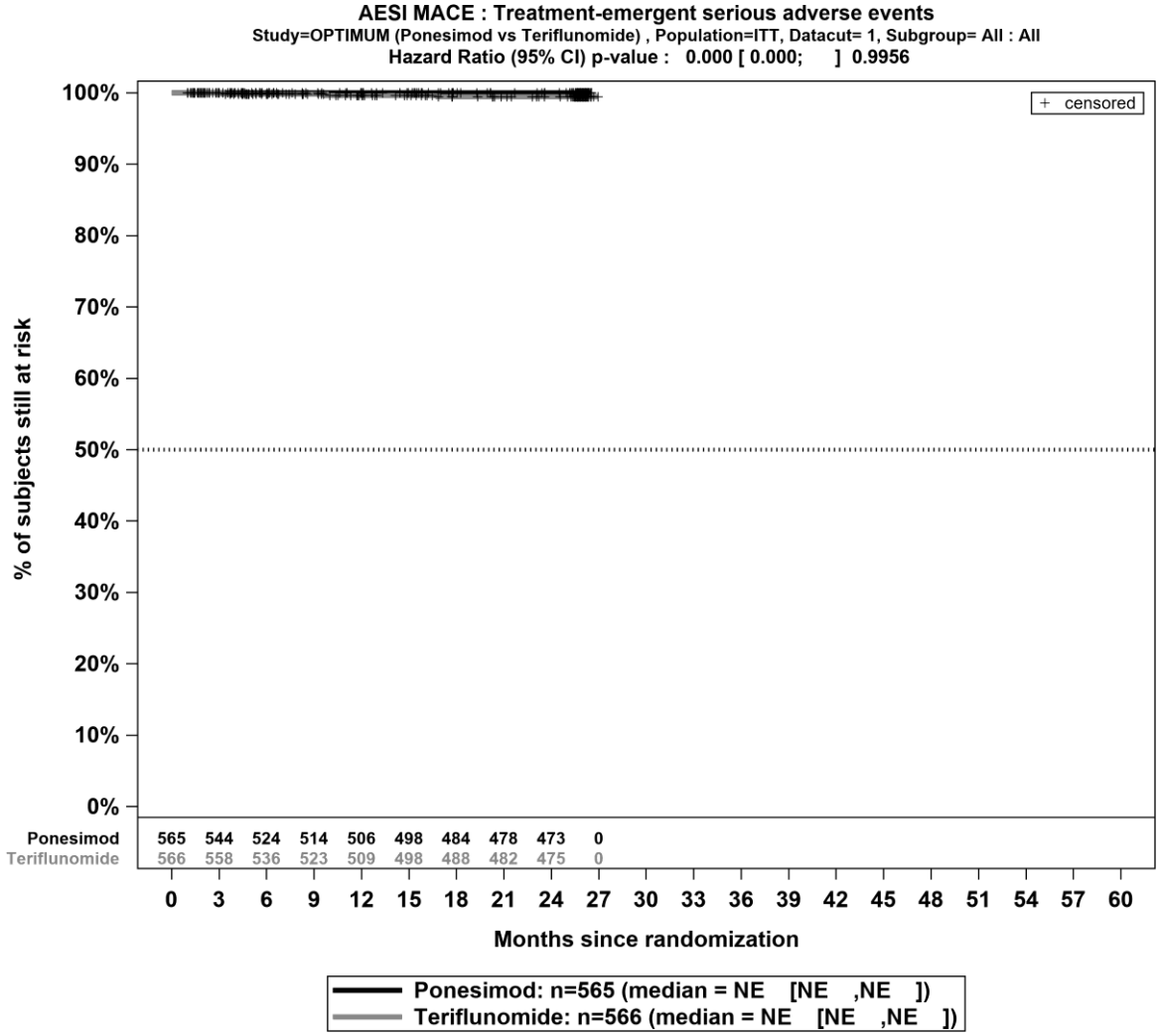


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* für *UE von spezifischem Interesse - wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE)*, Safety Population der OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

4.3.1.3.1.10.4.2 Suizidrisiko

Tabelle 4-95: Suizidrisiko bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken							
16/567 (2,8%)	NA [NA; NA]	16/566 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,49; 2,02] p=0,9960	1,00 [0,50; 1,98] p=0,9960	0,00% [-1,90%; 1,90%] p=0,9960	NA [NA; NA] p=NA
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Suizidales Verhalten							
0/567 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/566 (0,9%)	NA [NA; NA]	0,09 [0,00; 1,63] NA	0,09 [0,01; 1,64] NA	-0,90% [-1,70%; -0,10%] p=0,0247	NA [NA; NA] p=NA
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen							
16/567 (2,8%)	NA [NA; NA]	19/566 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,42; 1,64] p=0,6029	0,84 [0,44; 1,62] p=0,6033	-0,50% [-2,50%; 1,50%] p=0,6028	NA [NA; NA] p=NA

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Selbstmordgedanken im Behandlungsarm 16 Ereignisse (2,8%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (2,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen im Behandlungsarm 16 Ereignisse (2,8%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (3,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,2%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Schwerwiegende Suizidgedanken oder suizidales Verhalten - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende Suizidgedanken oder suizidales Verhalten im Behandlungsarm 3 Ereignisse (0,5%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

[16] unbesetzt

- 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.

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 4-96: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für OPTIMUM nach demographischen Charakteristika und Randomisierungszeitpunkt

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●
Zeit bis zum ersten Schub, der zur Hospitalisierung führt bis Studienende				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jährliche Schubrate bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jährliche Schubrate bis Woche 12				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jährliche Schubrate bis Woche 60				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●
Zeit bis zur 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score zu Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●
Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Untersuchungen				
OPTIMUM	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht				
OPTIMUM	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) – Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekt auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie – Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen – Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen – Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem – Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut – Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen – Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	●	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) – Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Suizidales Verhalten				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Schwerwiegende Suizidgedanken oder suizidales Verhalten				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

● A priori geplante Subgruppenanalyse. ○ Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DMT: Disease-modifying Therapies (krankheitsmodifizierende Therapie); EDSS: Expanded Disability Status Scale; FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; Gd: Gadolinium; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; k.A.: keine Angabe; MACE: Major adverse cardiovascular events; MCS: Mental Component Summary Score; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite;; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchführbar; PASAT-3: Paced Serial Addition Test; PCS: Physical Component Summary Score; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36; T25FW: Timed 25-Foot Walk; WPAI-MS: Work productivity and activity impairment multiple sclerosis

Quelle: (74)

Tabelle 4-97: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für OPTIMUM nach erkrankungsspezifischen Charakteristika bzw. Charakteristika der Therapiehistorie

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zum ersten Schub, der zur Hospitalisierung führt bis Studienende									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jährliche Schubrate bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jährliche Schubrate bis Woche 12									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jährliche Schubrate bis Woche 60									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score zu Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Untersuchungen									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) – Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekt auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen – Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie – Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle – Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen – Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen – Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem – Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut – Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen – Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) – Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Suizidales Verhalten									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Schwerwiegende Suizidgedanken oder suizidales Verhalten									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

● A priori geplante Subgruppenanalyse. ○ Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DMT: Disease-modifying Therapies (krankheitsmodifizierende Therapie); eCRF: electronic Case Report Form; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; Gd: Gadolinium; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; IRT: item response theory; k.A.: keine Angabe; MACE: Major adverse cardiovascular events; MCS: Mental Component Summary Score; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite;; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchführbar; PASAT-3: Paced Serial Addition Test; PCS: Physical Component Summary Score; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36; T25FW: Timed 25-Foot Walk; WPAI-MS: Work productivity and activity impairment multiple sclerosis

Quelle: (74)

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-98 bzw. Tabelle 4-99 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 4-98: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für OPTIMUM und demographische Charakteristika bzw. Randomisierungszeitpunkt

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,8887	p=0,4526	p=0,2018	**p=0,0493**
Zeit bis zum ersten Schub, der zur Hospitalisierung führt bis Studienende				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jährliche Schubrate bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,6826	p=0,5347	p=0,0522	**p=0,0298**
Jährliche Schubrate bis Woche 12				
OPTIMUM	p=0,2220	p=0,5482	NA	**p=0,0166**
Jährliche Schubrate bis Woche 60				
OPTIMUM	p=0,5429	p=0,8971	p=0,1296	p=0,1282
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,8614	NA	p=0,4348	NA
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,8300	p=0,5117	p=0,2280	p=0,1216
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60				
OPTIMUM	p=0,4324	p=0,8277	p=0,5847	p=0,3240
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,4868	p=0,2727	p=0,2488	p=0,2517

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Zeit bis zur 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,4736	p=0,0840	p=0,5453	p=0,4166
Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,9058	p=0,1752	p=0,4196	**p=0,0404**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score zu Woche 108				
OPTIMUM	p=0,7916	p=0,7033	p=0,4135	p=0,8747
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	p=0,7850	p=0,7085	p=0,4094	p=0,8698
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108				
OPTIMUM	p=0,9500	p=0,7916	p=0,3317	p=0,2744
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	p=0,9546	p=0,7927	p=0,3323	p=0,2783
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108				
OPTIMUM	p=0,1411	p=0,4983	p=0,5083	p=0,9991
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	p=0,1403	p=0,4997	p=0,5049	p=0,9965
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108				
OPTIMUM	p=0,1827	p=0,4118	p=0,2658	p=0,1313
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	p=0,1865	p=0,4105	p=0,2656	p=0,1356
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108				
OPTIMUM	p=0,3384	p=0,7291	p=0,1460	p=0,1689

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	p=0,3374	p=0,7289	p=0,1454	p=0,1683
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108				
OPTIMUM	p=0,3867	p=0,7070	p=0,3143	p=0,0071
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	p=0,3896	p=0,7046	p=0,3105	**p=0,0070**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108				
OPTIMUM	p=0,5286	p=0,3301	p=0,6504	p=0,9558
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	p=0,5270	p=0,3274	p=0,6492	p=0,9531
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,2448	p=0,0988	p=0,5963	p=0,2456
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,7158	p=0,2382	p=0,9290	**p=0,0239**
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,6169	p=0,3483	p=0,4845	p=0,1884
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,9668	p=0,1767	p=0,8301	p=0,2399
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,6800	p=0,7794	p=0,7831	p=0,9637
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	**p=0,0009**	p=0,4569	p=0,4245	p=0,9659

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,8983	p=0,4122	p=0,5993	p=0,6493
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,0531	p=0,0735	p=0,2891	p=0,4118
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,5703	p=0,4344	p=0,6561	p=0,6481
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,0608	p=0,0692	p=0,1508	p=0,2984
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	p=0,8698	p=0,2993	p=0,6856	p=0,9689
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108				
OPTIMUM	p=0,8696	p=0,3017	p=0,6847	p=0,9735
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,1822	p=0,6177	**p=0,0054**	p=0,5367
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,2991	p=0,5715	p=0,8650	p=0,9709
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108				
OPTIMUM	**p=0,0002**	p=0,2025	**p=0,0256**	p=0,3141
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,6694	**p=0,0166**	p=0,1885	p=0,2229
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,4474	p=0,3519	p=0,2826	p=0,9696

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,5207	p=0,9718	p=0,6176	p=0,2795
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,4005	p=0,0979	p=0,3715	p=0,2755
Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	**p=0,0451**	p=0,7350	p=0,1431	p=0,7272
Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	p=0,2803	p=0,1379	p=0,6900	p=0,7779
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	p=0,8931	p=0,4634	p=0,7341	p=0,2861
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	p=0,5206	p=0,8250	p=0,1537	p=0,6196
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
OPTIMUM	**p=0,0287**	p=0,8591	p=0,6036	p=0,7353
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie				
OPTIMUM	p=0,9892	p=0,4578	p=0,7047	p=0,7458
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
OPTIMUM	p=0,3683	p=0,5768	p=0,3920	p=0,9027
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö				
OPTIMUM	p=0,2869	**p=0,0140**	p=0,9884	p=0,9801

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Untersuchungen				
OPTIMUM	**p=0,0187**	p=0,0743	p=0,6519	p=0,5485
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht				
OPTIMUM	**p=0,0401**	**p=0,0383**	p=0,7431	p=0,5457
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht				
OPTIMUM	p=0,1741	p=0,9899	p=0,7533	p=0,1703
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	p=0,1899	p=0,9362	**p=0,0447**	p=0,2295
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) – Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekt auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	p=0,8437	p=0,9200	**p=0,0262**	p=0,1236
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen – Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	p=0,3528	p=0,7109	p=0,6306	p=0,9116
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie – Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle – Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	p=0,0828	p=0,1471	p=0,4198	p=0,4821
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	p=0,6835	p=0,9179	NA	p=0,5188
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	**p=0,0227**	p=0,4208	p=0,1799	p=0,3366
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	p=0,6261	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Suizidales Verhalten				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Schwerwiegende Suizidgedanken oder suizidales Verhalten				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken				
OPTIMUM	**p=0,0046**	p=0,4410	p=0,4252	p=0,0826
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen				
OPTIMUM	**p=0,0102**	p=0,6341	p=0,4621	p=0,1247

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; Gd: Gadolinium; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; k.A.: keine Angabe; MACE: Major adverse cardiovascular events; MCS: Mental Component Summary Score; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite;; PASAT-3: Paced Serial Addition Test; PCS: Physical Component Summary Score; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36; T25FW: Timed 25-Foot Walk; WPAI-MS: Work productivity and activity impairment multiple sclerosis

Quelle: (74)

Tabelle 4-99: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für OPTIMUM und erkrankungsspezifische Charakteristika bzw. Charakteristika der Therapiehistorie

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende									
OPTIMUM	**p=0,0029**	**p=0,0035**	p=0,4532	p=0,2320	p=0,1946	p=0,4846	p=0,7026	p=0,1799	p=0,2332
Zeit bis zum ersten Schub, der zur Hospitalisierung führt bis Studienende									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jährliche Schubrate bis Studienende									
OPTIMUM	**p=0,0084**	**p=0,0085**	p=0,8033	p=0,6197	p=0,7564	p=0,2575	p=0,9479	p=0,5085	p=0,1826
Jährliche Schubrate bis Woche 12									
OPTIMUM	p=0,1078	p=0,0852	p=0,4169	p=0,6106	p=0,6398	p=0,3410	p=0,1125	p=0,6528	p=0,0921
Jährliche Schubrate bis Woche 60									
OPTIMUM	**p=0,0285**	**p=0,0179**	p=0,4714	p=0,9361	p=0,8452	p=0,4329	p=0,7797	p=0,8995	p=0,1557
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende									
OPTIMUM	**p=0,0107**	NA	p=0,4469	p=0,1914	p=0,2569	p=0,1615	p=0,7209	p=0,1218	p=0,6752
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende									
OPTIMUM	**p=0,0027**	**p=0,0046**	p=0,4587	p=0,3399	p=0,3219	p=0,7874	p=0,5913	p=0,4860	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60									
OPTIMUM	**p=0,0448**	**p=0,0415**	p=0,9060	p=0,6751	p=0,3979	p=0,9140	p=0,4200	p=0,8660	p=0,1193
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende									
OPTIMUM	**p=0,0033**	**p=0,0059**	p=0,5347	p=0,5843	p=0,4404	p=0,9745	p=0,4491	p=0,7554	p=0,0905
Zeit bis zur 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende									
OPTIMUM	p=0,1505	p=0,1337	p=0,5923	p=0,7018	p=0,4221	p=0,6256	p=0,1650	p=0,2927	p=0,2883
Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende									
OPTIMUM	p=0,1206	p=0,1125	p=0,5632	p=0,7672	p=0,6117	p=0,4462	p=0,1124	p=0,5518	p=0,6153
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score zu Woche 108									
OPTIMUM	p=0,0665	p=0,1159	p=0,4110	p=0,6825	p=0,4862	p=0,6743	p=0,5627	p=0,6986	p=0,9472
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	p=0,0628	p=0,1097	p=0,4077	p=0,6801	p=0,4801	p=0,6780	p=0,5654	p=0,6982	p=0,9512
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108									
OPTIMUM	p=0,0994	p=0,1274	p=0,8928	p=0,3186	p=0,3191	p=0,5991	p=0,1839	p=0,1575	p=0,4796
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	p=0,0957	p=0,1232	p=0,8958	p=0,3197	p=0,3200	p=0,5935	p=0,1853	p=0,1578	p=0,4776

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108									
OPTIMUM	p=0,0951	p=0,2084	p=0,5203	p=0,8423	p=0,9755	p=0,9243	p=0,3866	p=0,6079	p=0,3166
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	p=0,0928	p=0,2042	p=0,5194	p=0,8416	p=0,9751	p=0,9181	p=0,3869	p=0,6079	p=0,3187
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108									
OPTIMUM	p=0,7753	p=0,5146	p=0,5918	p=0,7037	p=0,3241	p=0,5361	p=0,6278	**p=0,0340**	p=0,3166
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	p=0,8047	p=0,5373	p=0,5852	p=0,7078	p=0,3263	p=0,5449	p=0,6361	**p=0,0341**	p=0,3368
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108									
OPTIMUM	p=0,1342	p=0,0882	p=0,2402	p=0,0780	p=0,0830	p=0,2137	p=0,4370	p=0,1080	p=0,3166
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	p=0,1357	p=0,0892	p=0,2392	p=0,0775	p=0,0827	p=0,2144	p=0,4359	p=0,1073	p=0,0715
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108									
OPTIMUM	p=0,0703	p=0,1011	p=0,4079	p=0,7405	p=0,8130	**p=0,0368**	p=0,4024	p=0,7179	p=0,6047
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	p=0,0716	p=0,1028	p=0,4078	p=0,7397	p=0,8132	**p=0,0360**	p=0,4049	p=0,7192	p=0,6077

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108									
OPTIMUM	p=0,3637	p=0,2261	p=0,8690	p=0,8955	p=0,8703	p=0,6049	p=0,6096	p=0,9193	p=0,7393
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	p=0,3634	p=0,2258	p=0,8680	p=0,8955	p=0,8708	p=0,6014	p=0,6136	p=0,9193	p=0,7399
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,1194	p=0,0504	p=0,9670	p=0,4917	p=0,7432	p=0,4608	p=0,9864	p=0,6343	p=0,4255
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,1972	p=0,1505	p=0,5436	p=0,1060	p=0,1664	p=0,1794	p=0,5673	p=0,2228	p=0,3828
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,9525	p=0,7539	p=0,2139	p=0,1081	p=0,2246	p=0,4657	p=0,2622	p=0,7667	p=0,6040
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,5031	p=0,4561	p=0,5852	p=0,3027	p=0,1648	**p=0,0284**	p=0,2885	p=0,4725	p=0,2417
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,5630	p=0,3677	p=0,5749	p=0,7124	p=0,6211	**p=0,0375**	p=0,7448	p=0,1211	p=0,6873
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,6687	p=0,5663	p=0,5354	p=0,8927	p=0,6668	p=0,1193	p=0,2435	p=0,8813	p=0,2903

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,5912	p=0,9174	p=0,2832	p=0,5550	p=0,3820	**p=0,0094**	p=0,0938	p=0,3061	p=0,8011
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,6437	p=0,5801	p=0,8386	p=0,5024	p=0,5793	p=0,0798	p=0,4671	p=0,3816	p=0,9673
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,7111	p=0,9861	p=0,5942	p=0,8218	p=0,6750	**p=0,0173**	p=0,7840	p=0,5039	p=0,7423
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,4839	p=0,5499	p=0,3124	p=0,7938	p=0,9250	p=0,4231	p=0,0523	p=0,6169	p=0,3126
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	p=0,8266	p=0,6203	p=0,7831	p=0,7666	p=0,9501	p=0,5571	p=0,3727	p=0,4084	p=0,7345
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108									
OPTIMUM	p=0,8305	p=0,6241	p=0,7781	p=0,7706	p=0,9454	p=0,5571	p=0,3707	p=0,4064	p=0,7347
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende									
OPTIMUM	p=0,6157	p=0,3335	p=0,9320	p=0,7813	p=0,7757	p=0,1197	p=0,9890	p=0,5866	p=0,1798
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende									
OPTIMUM	p=0,6416	p=0,7279	p=0,1214	p=0,3615	p=0,4152	p=0,5747	p=0,5484	p=0,2970	p=0,4755

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,4435	p=0,2759	p=0,9247	p=0,2581	p=0,2480	p=0,3760	p=0,2750	p=0,5073	p=0,3066
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,4898	p=0,6922	p=0,0863	p=0,7777	p=0,4407	p=0,6495	p=0,0995	p=0,9139	p=0,9639
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	**p=0,0197**	**p=0,0209**	p=0,7038	p=0,4458	p=0,7921	p=0,1442	p=0,3777	p=0,3849	p=0,8481
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,2247	p=0,1607	p=0,9961	p=0,9572	p=0,7366	p=0,7163	p=0,9905	p=0,5995	p=0,4743
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,7740	p=0,7760	p=0,2808	p=0,7322	p=0,7217	p=0,3507	p=0,2626	p=0,5143	p=0,1675
Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	p=0,3540	p=0,4563	p=0,6467	p=0,6215	p=0,5901	p=0,3672	p=0,9577	p=0,7406	p=0,8591
Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	p=0,2809	p=0,2540	**p=0,0032**	**p=0,0119**	**p=0,0015**	p=0,5611	p=0,2983	**p=0,0021**	p=0,7421
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	p=0,5750	p=0,7007	p=0,4913	p=0,7230	p=0,9223	p=0,2903	p=0,7295	p=0,3238	p=0,8834

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	p=0,6206	p=0,8081	p=0,4413	p=0,3177	p=0,6724	p=0,4775	p=0,4652	p=0,2844	p=0,8212
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
OPTIMUM	p=0,8226	p=0,9769	p=0,8799	p=0,6209	p=0,7930	p=0,5823	p=0,1389	p=0,9875	p=0,9448
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie									
OPTIMUM	p=0,3777	p=0,4255	p=0,3485	p=0,6631	p=0,6335	**p=0,0489**	p=0,4391	p=0,4068	p=0,9988
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
OPTIMUM	p=0,5884	p=0,6623	p=0,8275	p=0,6033	p=0,7482	p=0,4688	p=0,7666	p=0,8448	p=0,7319
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö									
OPTIMUM	p=0,9120	p=0,8763	p=0,8947	p=0,8661	p=0,8190	p=0,5540	p=0,3638	p=0,8130	p=0,9994
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Untersuchungen									
OPTIMUM	p=0,3008	p=0,3194	p=0,1197	p=0,3749	p=0,1326	p=0,8914	p=0,2155	p=0,3138	p=0,1052
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht									
OPTIMUM	p=0,0944	p=0,0772	p=0,0664	p=0,1149	p=0,1294	p=0,2386	**p=0,0113**	p=0,1210	**p=0,0389**

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen - Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht									
OPTIMUM	p=0,1135	p=0,1025	p=0,0794	p=0,3466	p=0,2323	p=0,5051	p=0,4021	**p=0,0305**	p=0,9859
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	p=0,3223	p=0,3614	p=0,8173	p=0,7776	p=0,8159	**p=0,0401**	p=0,8762	p=0,6826	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekt auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	p=0,2559	p=0,2862	p=0,0861	p=0,0900	p=0,3811	p=0,2555	p=0,6873	p=0,2133	NA

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	**p=0,0225**	**p=0,0299**	p=0,3913	p=0,4546	p=0,3614	p=0,1013	p=0,4295	p=0,3878	p=0,5326
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	p=0,2246	p=0,1797	p=0,2283	p=0,2964	p=0,2199	p=0,6305	**p=0,0339**	p=0,2071	**p=0,0348**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	p=0,2016	p=0,1858	p=0,8286	p=0,4758	p=0,7700	**p=0,0421**	p=0,1745	p=0,1027	p=0,1934
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	p=0,8386	p=0,7952	p=0,1899	p=0,5472	p=0,4518	p=0,8113	**p=0,0130**	p=0,8832	p=0,4120
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	p=0,2213	p=0,2071	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,2140	p=0,3495

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,3405
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Suizidales Verhalten									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Schwerwiegende Suizidgedanken oder suizidales Verhalten									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken									
OPTIMUM	p=0,0587	p=0,0517	p=0,0591	p=0,4351	p=0,1146	p=0,8362	p=0,0503	p=0,2481	p=1,0000
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen									
OPTIMUM	**p=0,0479**	**p=0,0416**	**p=0,0346**	p=0,2756	p=0,0640	p=0,5922	**p=0,0261**	p=0,1561	p=1,0000

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; eCRF: electronic Case Report Form; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; Gd: Gadolinium; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; IRT: item response theory; k.A.: keine Angabe; MACE: Major adverse cardiovascular events; MCS: Mental Component Summary Score; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite;; PASAT-3: Paced Serial Addition Test; PCS: Physical Component Summary Score; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36; T25FW: Timed 25-Foot Walk; WPAI-MS: Work productivity and activity impairment multiple sclerosis

Quelle: (74)

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.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – Krankheitsschübe

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**		**Teriflunomid**		**Ponesimod vs. Teriflunomid**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**HR [95%-KI] p-Wert [c]**
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	116/473 (24,5%)	NA [NA; NA]	178/471 (37,8%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,50; 0,80] p=0,0001

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
> 3,5	50/94 (53,2%)	18,14 [10,12; NA]	45/95 (47,4%)	NA [11,30; NA]	1,28 [0,85; 1,91] p=0,2316
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	115/472 (24,4%)	NA [NA; NA]	178/474 (37,6%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,49; 0,79] p<0,0001
> 3,5	51/95 (53,7%)	17,64 [10,09; NA]	45/92 (48,9%)	NA [11,01; NA]	1,25 [0,84; 1,88] p=0,2718
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	109/336 (32,4%)	NA [NA; NA]	128/328 (39,0%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,68; 1,14] p=0,3458
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	57/231 (24,7%)	NA [NA; NA]	95/238 (39,9%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,41; 0,80] p=0,0010

a: ITT-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; IRT item response theory; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); RCT: Randomised Controlled Trial

Quelle: (74)

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline - OPTIMUM:

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende ergibt sich in der Analyse der Subgruppe EDSS (IRT)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0029. In der Kategorie ≤ 3,5 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,63 [0,50; 0,80]; p = 0,0001). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,28 [0,85; 1,91]; p = 0,2316). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline - OPTIMUM:

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende ergibt sich in der Analyse der Subgruppe EDSS (eCRF)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0035. In der Kategorie ≤ 3,5 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,62 [0,49; 0,79]; p < 0,0001). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,25 [0,84; 1,88]; p = 0,2718). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Protokoll-Version - OPTIMUM:

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Protokoll-Version ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0493. In der Kategorie Randomisiert vor Protokoll-Version 4 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,88 [0,68; 1,14]; p = 0,3458). In der Kategorie Randomisiert nach Protokoll-Version 4 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,57 [0,41; 0,80]; p = 0,0010). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

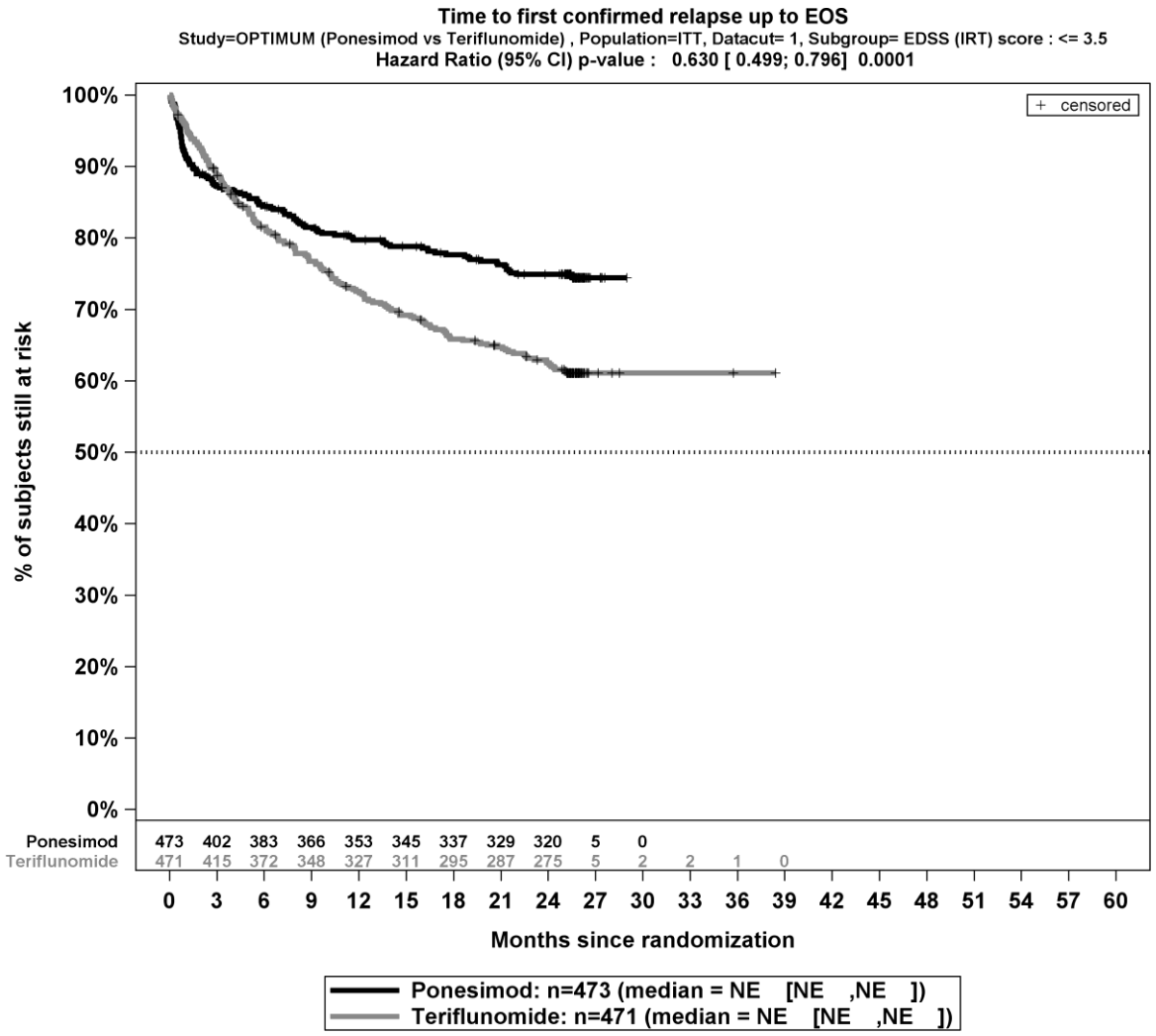


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende* für die *Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline (*≤ 3,5), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

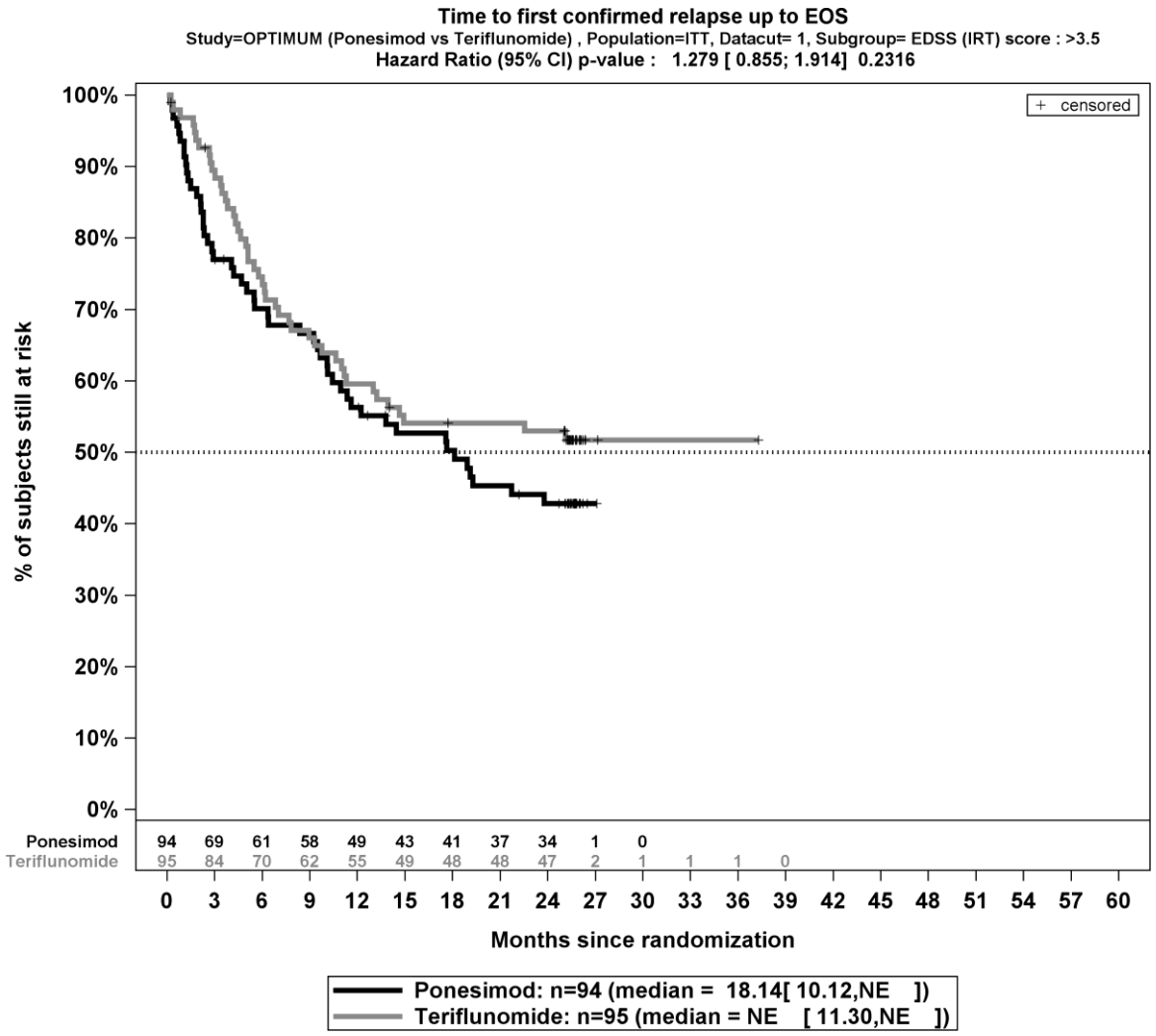


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende* für die *Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline (*> 3,5), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

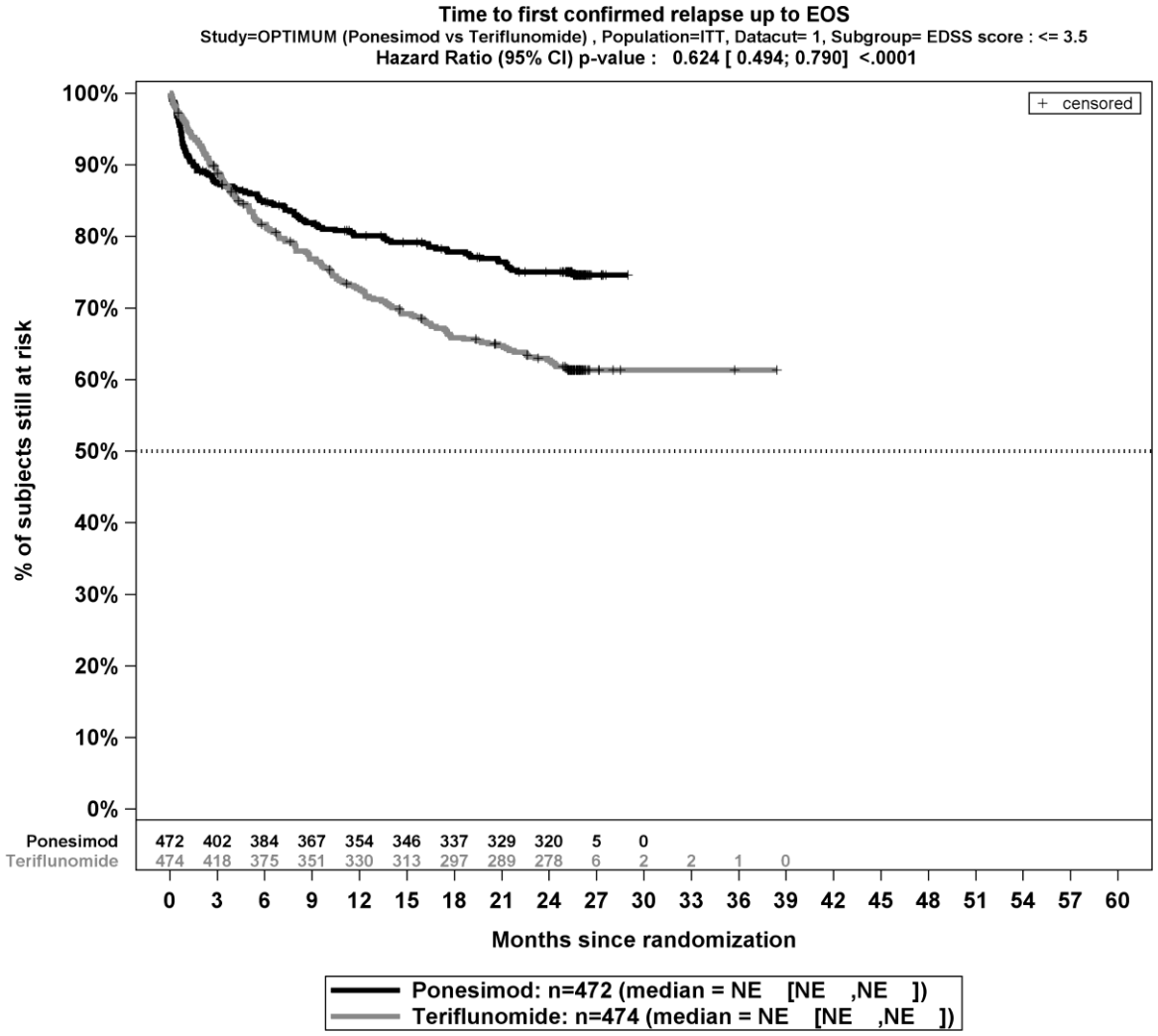


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende* für die *Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (*≤ 3,5), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

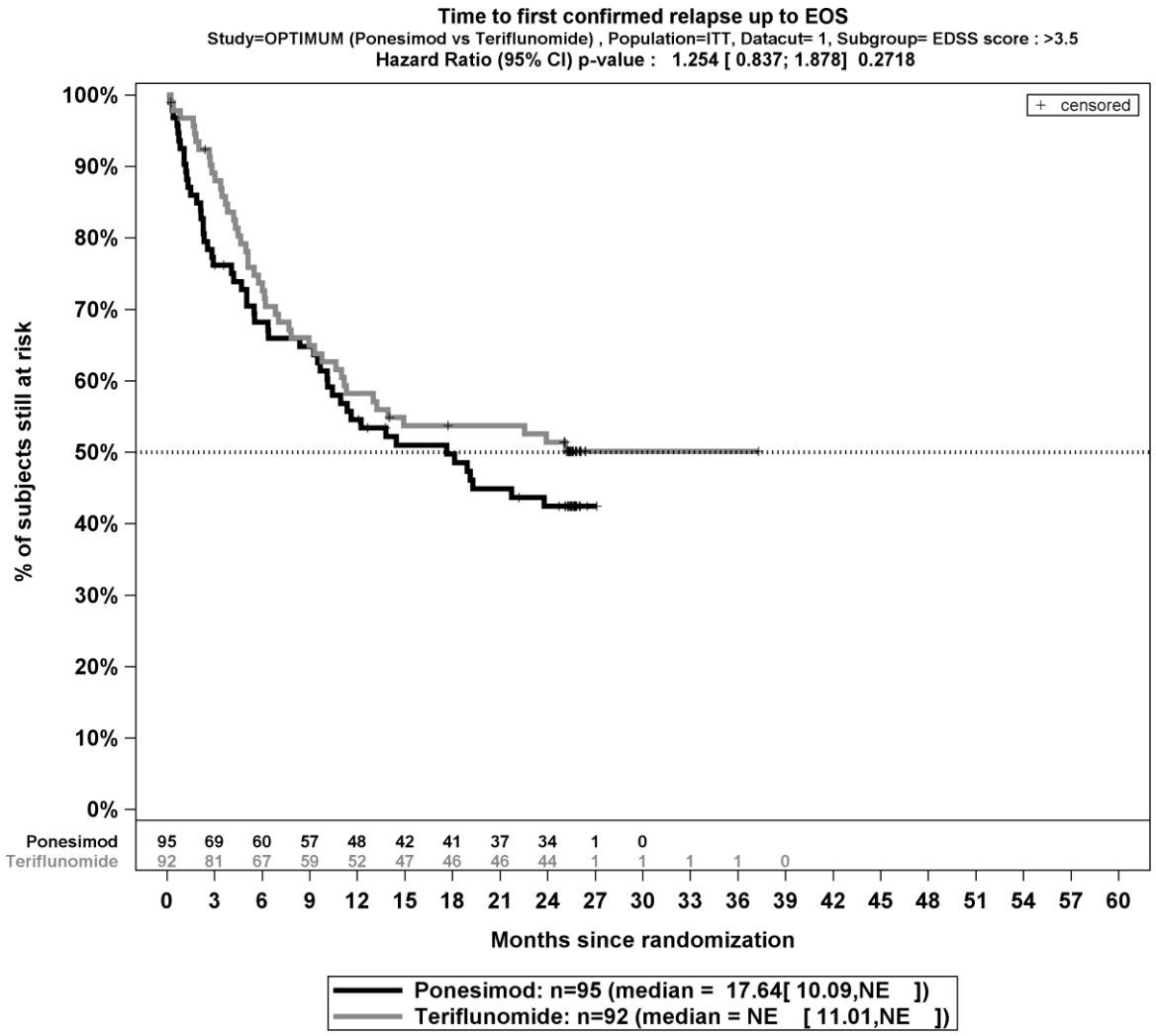


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende* für die *Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (*> 3,5), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

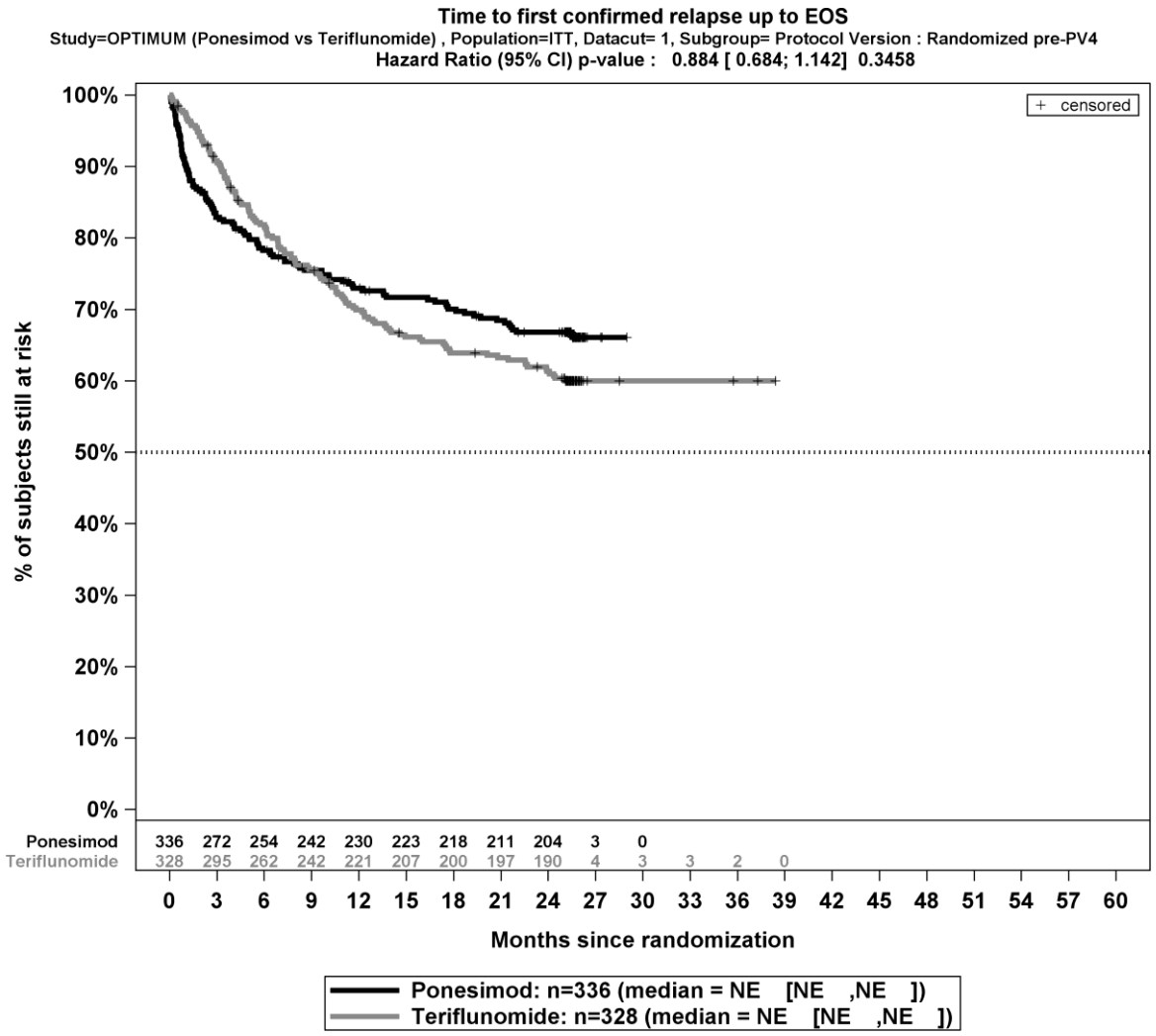


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende* für die *Subgruppe: Protokollversion (*Randomisiert vor Protokoll-Version 4), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

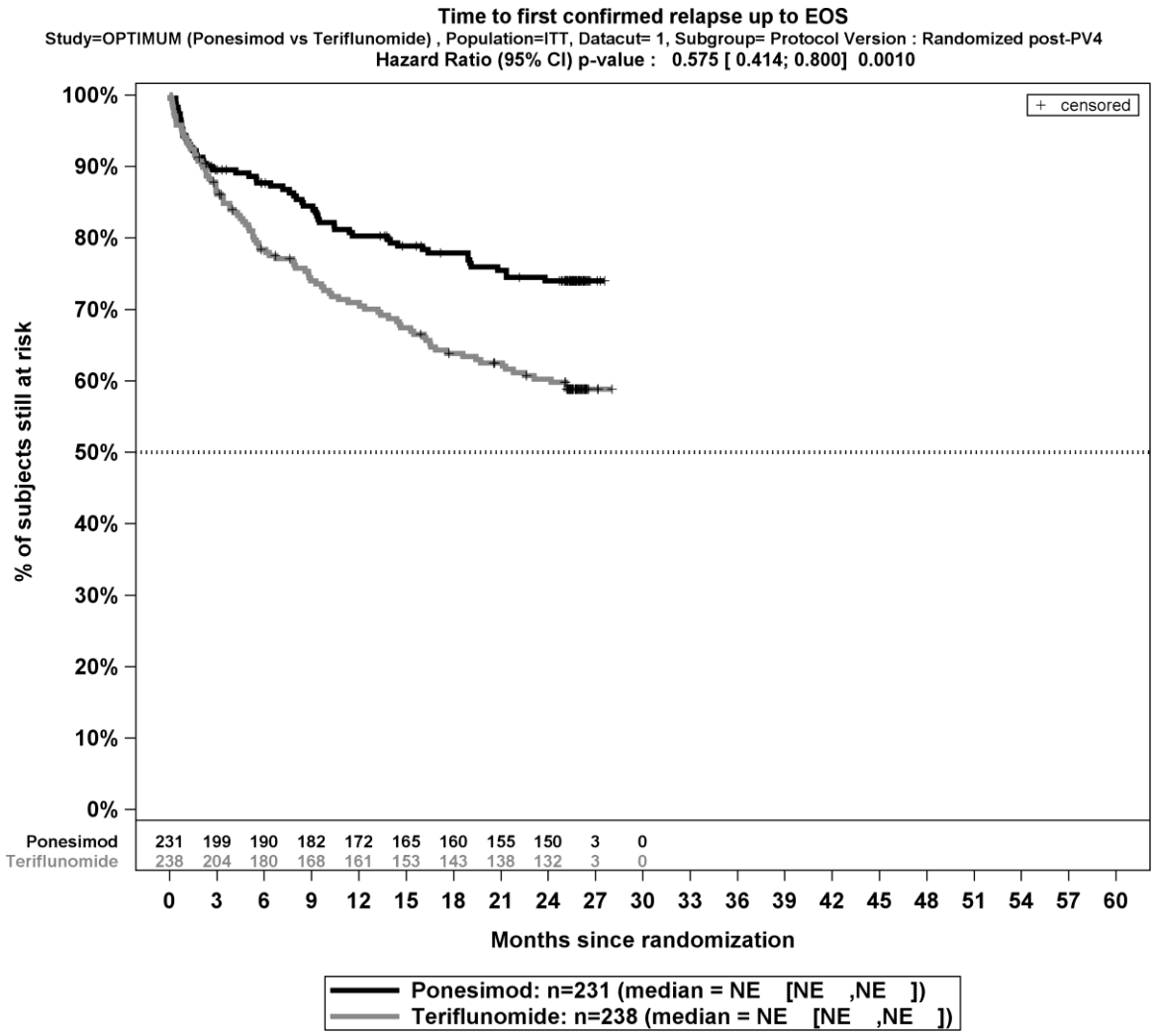


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende* für die *Subgruppe: Protokollversion (*Randomisiert nach Protokoll-Version 4), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für Jährliche Schubrate bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**		**Teriflunomid**		**Ponesimod vs. Teriflunomid**
Subgruppe	**Anzahl der Patienten in der Auswertung N** [a] (Schübe/ Personen-jahre)	**Mittlere Inzidenzrate [95%-KI]** [b]	**Anzahl der Patienten in der Auswertung N** [a] (Schübe/ Personen-jahre)	**Mittlere Inzidenzrate [95%-KI]** [b]	**Inzidenzratenverhältnis [95%-KI] p-Wert** [b]
Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	473 (45/421)	0,17 [0,14; 0,20]	471 (84/425)	0,28 [0,24; 0,32]	0,60 [0,47; 0,76] p<0,0001
> 3,5	94 (28/76)	0,45 [0,35; 0,59]	95 (22/83)	0,40 [0,30; 0,52]	1,14 [0,79; 1,66] p=0,4881
Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	472 (45/420)	0,16 [0,13; 0,19]	474 (84/428)	0,27 [0,23; 0,32]	0,59 [0,47; 0,74] p<0,0001
> 3,5	95 (28/77)	0,47 [0,36; 0,60]	92 (22/80)	0,41 [0,32; 0,54]	1,13 [0,78; 1,64] p=0,5246
Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	336 (50/297)	0,23 [0,20; 0,28]	328 (57/297)	0,29 [0,24; 0,34]	0,82 [0,64; 1,05] p=0,1215
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	231 (23/200)	0,15 [0,12; 0,20]	238 (49/211)	0,29 [0,24; 0,36]	0,52 [0,38; 0,73] p=0,0001

a: ITT-Population

b: adjustierte jährliche Schubrate inklusive 95%-KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis inklusive 95%-KI und p-Wert (Gruppenvergleich) berechnet mittels Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable

Ein Ratenverhältnis < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; IRT: item response theory; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); RCT: Randomised Controlled Trial

Quelle: (74)

Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline - OPTIMUM:
Für den Endpunkt Jährliche Schubrate bis Studienende ergibt sich in der Analyse der Subgruppe EDSS (IRT)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0084. In der Kategorie ≤ 3,5 zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 0,60 [0,47; 0,76]; p < 0,0001). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 1,14 [0,79; 1,66]; p = 0,4881). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline - OPTIMUM:
Für den Endpunkt Jährliche Schubrate bis Studienende ergibt sich in der Analyse der Subgruppe EDSS (eCRF)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0085. In der Kategorie ≤ 3,5 zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 0,59 [0,47; 0,74]; p < 0,0001). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 1,13 [0,78; 1,64]; p = 0,5246). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: Protokoll-Version - OPTIMUM:
Für den Endpunkt Jährliche Schubrate bis Studienende ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Protokoll-Version ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0298. In der Kategorie Randomisiert vor Protokoll-Version 4 zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 0,82 [0,64; 1,05]; p = 0,1215). In der Kategorie Randomisiert nach Protokoll-Version 4 zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 0,52 [0,38; 0,73]; p = 0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für Jährliche Schubrate bis Woche 12 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**		**Teriflunomid**		**Ponesimod vs. Teriflunomid**
Subgruppe	**Anzahl der Patienten in der Auswertung N** [a] (Schübe/ Personen-jahre)	**Mittlere Inzidenzrate [95%-KI]** [b]	**Anzahl der Patienten in der Auswertung N** [a] (Schübe/ Personen-jahre)	**Mittlere Inzidenzrate [95%-KI]** [b]	**Inzidenz-ratenverhältnis [95%-KI] p-Wert** [b]
Jährliche Schubrate bis Woche 12; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	336 (55/76)	0,67 [0,51; 0,89]	328 (39/68)	0,35 [0,24; 0,52]	1,89 [1,21; 2,97] p=0,0054
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	231 (24/53)	0,43 [0,29; 0,65]	238 (32/55)	0,55 [0,38; 0,78]	0,79 [0,47; 1,35] p=0,3891

a: ITT-Population
b: adjustierte jährliche Schubrate inklusive 95%-KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis inklusive 95%-KI und p-Wert (Gruppenvergleich) berechnet mittels Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS-Scores zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable

Ein Ratenverhältnis < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); RCT: Randomised Controlled Trial

Quelle: (74)

Jährliche Schubrate bis Woche 12; Subgruppe: Protokoll-Version - OPTIMUM:
Für den Endpunkt Jährliche Schubrate bis Woche 12 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Protokoll-Version ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0166. In der Kategorie Randomisiert vor Protokoll-Version 4 zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 1,89 [1,21; 2,97]; p = 0,0054). In der Kategorie Randomisiert nach Protokoll-Version 4 zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 0,79 [0,47; 1,35]; p = 0,3891). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für Jährliche Schubrate bis Woche 60 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a] (Schübe/ Personen-jahre)	Mittlere Inzidenzrate [95%-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a] (Schübe/ Personen-jahre)	Mittlere Inzidenzrate [95%-KI] [b]	Inzidenz-ratenverhältnis [95%-KI] p-Wert [b]
Jährliche Schubrate bis Woche 60; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	473 (116/522)	0,21 [0,17; 0,26]	471 (184/523)	0,33 [0,28; 0,39]	0,64 [0,50; 0,82] p=0,0004
> 3,5	94 (53/99)	0,52 [0,40; 0,69]	95 (54/106)	0,47 [0,36; 0,62]	1,11 [0,76; 1,62] p=0,5959
Jährliche Schubrate bis Woche 60; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	472 (112/521)	0,17 [0,14; 0,21]	474 (184/526)	0,28 [0,23; 0,32]	0,62 [0,48; 0,79] p=0,0002
> 3,5	95 (57/100)	0,55 [0,42; 0,72]	92 (54/103)	0,49 [0,37; 0,65]	1,12 [0,77; 1,63] p=0,5381

a: ITT-Population
b: adjustierte jährliche Schubrate inklusive 95%-KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis inklusive 95%-KI und p-Wert (Gruppenvergleich) berechnet mittels Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS-Scores zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable

Ein Ratenverhältnis < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; IRT: item response theory; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar)

Quelle: (74)

Jährliche Schubrate bis Woche 60; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline - OPTIMUM:
Für den Endpunkt Jährliche Schubrate bis Woche 60 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe EDSS (IRT)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0285. In der Kategorie ≤ 3,5 zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 0,64 [0,50; 0,82]; p = 0,0004). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 1,11 [0,76; 1,62]; p = 0,5959). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Jährliche Schubrate bis Woche 60; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline - OPTIMUM:
Für den Endpunkt Jährliche Schubrate bis Woche 60 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe EDSS (eCRF)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0179. In der Kategorie ≤ 3,5 zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 0,62 [0,48; 0,79]; p = 0,0002). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 1,12 [0,77; 1,63]; p = 0,5381). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**		**Teriflunomid**		**Ponesimod vs. Teriflunomid**
Subgruppe	**Anzahl der Patienten in der Auswertung N** [a] (Schübe/ Personen-jahre)	**Mittlere Inzidenzrate [95%-KI]** [b]	**Anzahl der Patienten in der Auswertung N** [a] (Schübe/ Personen-jahre)	**Mittlere Inzidenzrate [95%-KI]** [b]	**Inzidenz-ratenverhältnis [95%-KI] p-Wert** [b]
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	473 (45/421)	0,10 [0,08; 0,14]	471 (84/425)	0,19 [0,15; 0,24]	0,54 [0,37; 0,78] p=0,0012
> 3,5	94 (28/77)	0,36 [0,23; 0,56]	95 (22/83)	0,26 [0,16; 0,42]	1,38 [0,73; 2,60] p=0,3226

a: ITT-Population
b: adjustierte jährliche Schubrate inklusive 95%-KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis inklusive 95%-KI und p-Wert (Gruppenvergleich) berechnet mittels Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS-Scores zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable

Ein Ratenverhältnis < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; IRT: item response theory; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar)

Quelle: (74)

Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline - OPTIMUM:
Für den Endpunkt Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende ergibt sich in der Analyse der Subgruppe EDSS (IRT)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0107. In der Kategorie ≤ 3,5 zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 0,54 [0,37; 0,78]; p = 0,0012). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis kein

signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 1,38 [0,73; 2,60]; p = 0,3226). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	116/473 (24,5%)	178/471 (37,8%)	0,54 [0,41; 0,72] p<0,0001	0,76 [0,64; 0,89] p=0,0009	-13,20% [-19,40%; -7,10%] p<0,0001
> 3,5	50/94 (53,2%)	45/95 (47,4%)	1,61 [0,88; 2,98] p=0,1253	1,24 [0,97; 1,58] p=0,0911	10,10% [-4,60%; 24,80%] p=0,1788
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	115/472 (24,4%)	178/474 (37,6%)	0,54 [0,41; 0,72] p<0,0001	0,76 [0,64; 0,89] p=0,0011	-13,10% [-19,30%; -7,00%] p<0,0001
> 3,5	51/95 (53,7%)	45/92 (48,9%)	1,55 [0,84; 2,88] p=0,1635	1,21 [0,94; 1,54] p=0,1320	8,90% [-5,90%; 23,60%] p=0,2388

a: ITT-Population
b: OR inklusive 95%-KI und p-Wert t berechnet mittels Logistischer Regression adjustiert bezüglich EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2).
c: RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
Ein OR bzw. RR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.
Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; IRT: item response theory; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
Quelle: (74)

Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline - OPTIMUM:
Für den Endpunkt Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende ergibt sich in der Analyse der Subgruppe EDSS (IRT)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0027. In der Kategorie ≤ 3,5 zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 0,54 [0,41; 0,72]; p < 0,0001). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 1,61 [0,88; 2,98]; p = 0,1253). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline - OPTIMUM:

Für den Endpunkt Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende ergibt sich in der Analyse der Subgruppe EDSS (eCRF)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0046. In der Kategorie ≤ 3,5 zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR:0,54 [0,41; 0,72]; p < 0,0001). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR:1,55 [0,84; 2,88]; p = 0,1635). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	**Ponesimod** **Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Teriflunomid** **Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Ponesimod vs. Teriflunomid** **OR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	347/473 (73,4%)	317/471 (67,3%)	1,33 [1,00; 1,77] p=0,0464	1,09 [1,00; 1,18] p=0,0422	6,10% [0,20%; 11,90%] p=0,0412
> 3,5	44/94 (46,8%)	53/95 (55,8%)	0,66 [0,37; 1,18] p=0,1612	0,84 [0,63; 1,11] p=0,2195	-9,00% [-23,20%; 5,20%] p=0,2149
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	348/472 (73,7%)	320/474 (67,5%)	1,36 [1,03; 1,81] p=0,0326	1,09 [1,01; 1,19] p=0,0362	6,20% [0,40%; 12,00%] p=0,0353
> 3,5	43/95 (45,3%)	50/92 (54,3%)	0,66 [0,37; 1,19] p=0,1681	0,83 [0,62; 1,11] p=0,2160	-9,10% [-23,40%; 5,20%] p=0,2123

a: ITT-Population

b: OR inklusive 95%-KI und p-Wert t berechnet mittels Logistischer Regression adjustiert bezüglich EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2).

c: RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Ein OR bzw. RR > 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; IRT: item response theory; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline - OPTIMUM:
Für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe EDSS (IRT)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0448. In der Kategorie = 3,5 zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 1,33 [1,00; 1,77]; p = 0,0464). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 0,66 [0,37; 1,18]; p = 0,1612). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline - OPTIMUM:
Für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe EDSS (eCRF)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0415. In der Kategorie = 3,5 zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 1,36 [1,03; 1,81]; p = 0,0326). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 0,66 [0,37; 1,19]; p = 0,1681). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	**Ponesimod**	**Teriflunomid**	**Ponesimod vs. Teriflunomid**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**OR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	319/473 (67,4%)	268/471 (56,9%)	1,57 [1,20; 2,06] p=0,0009	1,19 [1,07; 1,31] p=0,0009	10,50% [4,40%; 16,70%] p=0,0008
> 3,5	34/94 (36,2%)	46/95 (48,4%)	0,57 [0,32; 1,04] p=0,0661	0,75 [0,53; 1,05] p=0,0921	-12,30% [-26,20%; 1,70%] p=0,0858

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	319/472 (67,6%)	271/474 (57,2%)	1,57 [1,20; 2,06] p=0,0010	1,18 [1,07; 1,31] p=0,0010	10,40% [4,30%; 16,50%] p=0,0009
> 3,5	34/95 (35,8%)	43/92 (46,7%)	0,61 [0,34; 1,11] p=0,1076	0,77 [0,54; 1,08] p=0,1312	-10,90% [-25,00%; 3,10%] p=0,1261

a: ITT-Population
b: OR inklusive 95%-KI und p-Wert t berechnet mittels Logistischer Regression adjustiert bezüglich EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2).
c: RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
Ein OR bzw. RR > 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.
Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; IRT: item response theory; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
Quelle: (74)

Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline - OPTIMUM:
Für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende ergibt sich in der Analyse der Subgruppe EDSS (IRT)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0033. In der Kategorie = 3,5 zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 1,57 [1,20; 2,06]; p = 0,0009). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 0,57 [0,32; 1,04]; p = 0,0661). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline - OPTIMUM:
Für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende ergibt sich in der Analyse der Subgruppe EDSS (eCRF)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0059. In der Kategorie = 3,5 zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 1,57 [1,20; 2,06]; p = 0,0010). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 0,61 [0,34; 1,11]; p = 0,1076). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – Behinderungsprogression (EDSS)

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	34/336 (10,1%)	NA [NA; NA]	29/328 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,72; 1,93] p=0,5238
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	23/231 (10,0%)	NA [NA; NA]	41/238 (17,2%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,34; 0,95] p=0,0300

a: ITT-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.
Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); RCT: Randomised Controlled Trial
Quelle: (74)

Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Protokoll-Version OPTIMUM:
Für den Endpunkt Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Protokoll-Version ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0404. In der Kategorie Randomisiert vor Protokoll-Version 4 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,18 [0,72; 1,93]; p = 0,5238). In der Kategorie Randomisiert nach Protokoll-Version 4 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,57 [0,34; 0,95]; p = 0,0300). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

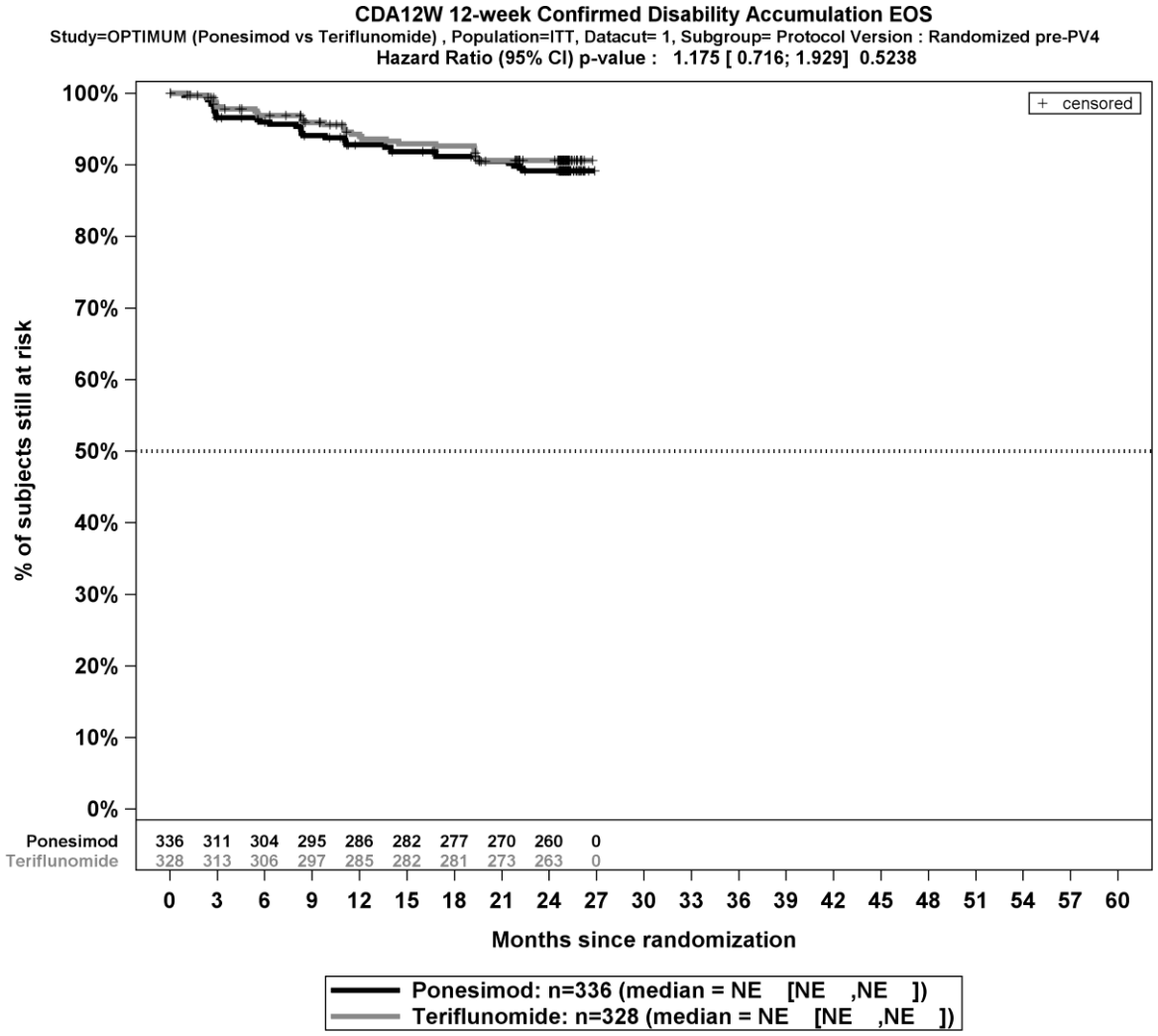


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende* für die *Subgruppe: Protokollversion (*Randomisiert vor Protokoll-Version 4), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

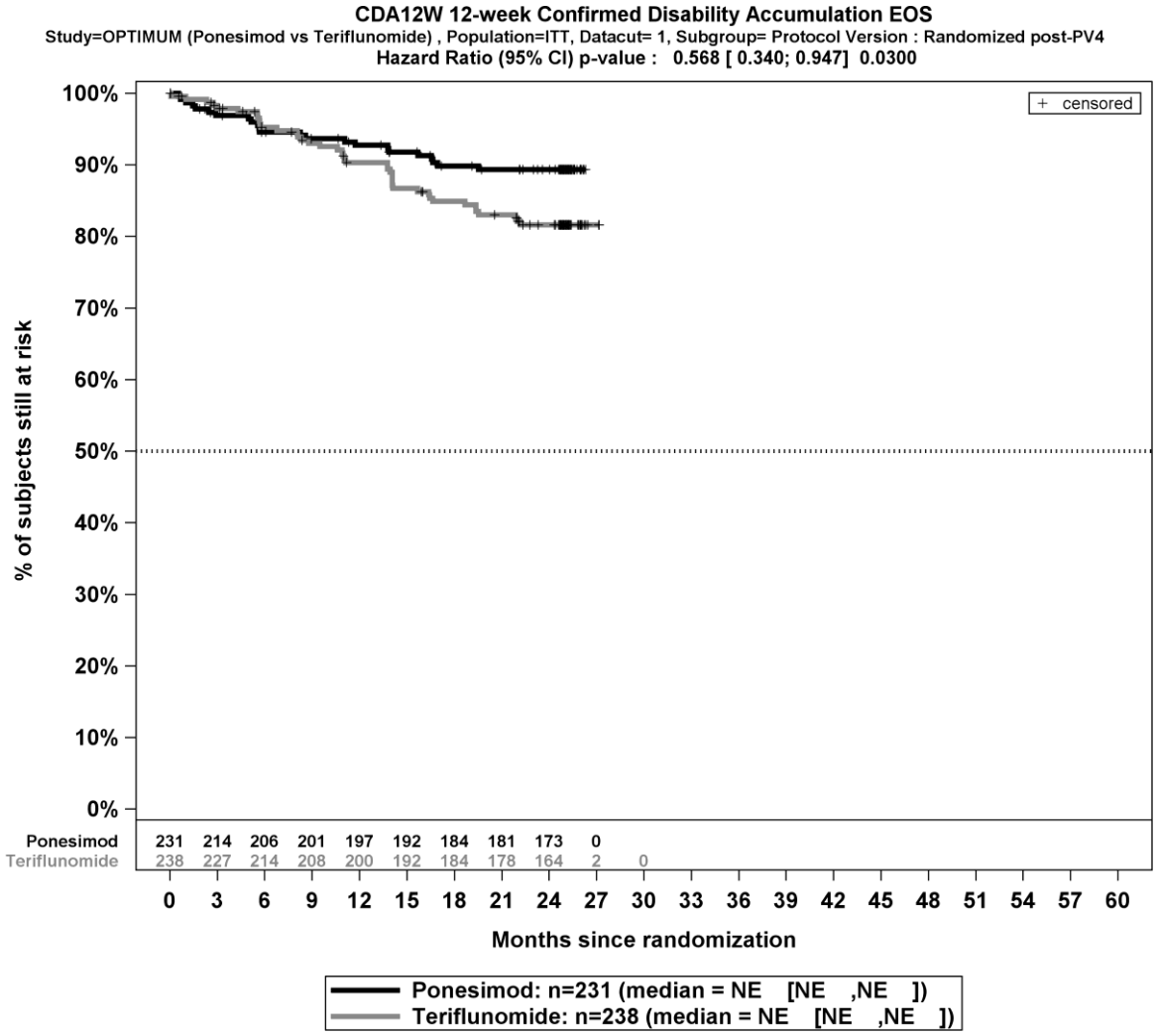


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende* für die *Subgruppe: Protokollversion (*Randomisiert nach Protokoll-Version 4), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – Behinderungsprogression (MSFC)

Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**				**Teriflunomid**				**Ponesimod vs. Teriflunomid**	
Subgruppe	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95%-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	168	23,42 (6,06)	23,32 (0,25)	-0,07 (0,28)	161	23,60 (6,57)	24,84 (0,25)	1,45 (0,28)	-1,52 [-2,22; -0,83] p<0,0001	-0,42 [-0,64; -0,20]
Nein	306	23,68 (15,70)	22,46 (0,17)	-0,23 (0,20)	312	22,52 (6,59)	23,09 (0,17)	0,42 (0,20)	-0,65 [-1,12; -0,17] p=0,0078	-0,19 [-0,34; -0,03]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert
b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.
c: SMD berechnet als Hedges' g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD > 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: 9-HPT: 9-Hole Peg Test; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); RCT: Randomised Controlled Trial; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Quelle: (74)

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose - OPTIMUM:*

Für den Endpunkt Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Hochaktive Multiple Sklerose* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0340. In der Kategorie Ja zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: -1,52 [-2,22; -0,83]; $p < 0,0001$). Anhand des Hedges' g kann keine klinische Relevanz festgestellt werden.

In der Kategorie Nein zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: -0,65 [-1,12; -0,17]; $p = 0,0078$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor. Anhand des Hedges' g kann keine klinische Relevanz festgestellt werden.

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**				**Teriflunomid**				**Ponesimod vs. Teriflunomid**	
Subgruppe	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95%-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf[d]; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	201	23,42 (6,06)	23,34 (0,18)	-0,10 (0,22)	200	23,60 (6,57)	24,08 (0,18)	0,81 (0,22)	-0,91 [-1,42; -0,39] p=0,0006	-0,29 [-0,48; -0,09]
Nein	365	23,68 (15,70)	22,53 (0,13)	-0,20 (0,17)	366	22,52 (6,59)	22,72 (0,13)	0,04 (0,16)	-0,23 [-0,61; 0,14] p=0,2130	-0,07 [-0,22; 0,07]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges' g

d: Es liegt eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Behandlungsarm vor (p-Interaktionswert: 0,0002). Daher sind die Ergebnisse für diese MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf nur eingeschränkt interpretierbar.

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD > 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: 9-HPT: 9-Hole Peg Test; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); RCT: Randomised Controlled Trial; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Quelle: (74)

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose - OPTIMUM:*
Für den Endpunkt Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Hochaktive Multiple Sklerose* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0341. In der Kategorie Ja zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: -0,91 [-1,42; -0,39]; p = 0,0006). Anhand des Hedges' g kann keine klinische Relevanz festgestellt werden. In der Kategorie Nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: -0,23 [-0,61; 0,14]; p = 0,2130). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen – Behinderungsprogression (SDMT)

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert [b]	SMD [95%-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	362	54,86 (16,99)	55,54 (0,38)	1,16 (0,41)	359	53,60 (16,86)	56,27 (0,38)	1,77 (0,41)	-0,61 [-1,76; 0,53] p=0,2957	-0,08 [-0,22; 0,07]
≥ 2	110	56,16 (16,74)	56,95 (0,64)	1,68 (0,70)	114	53,88 (15,26)	54,70 (0,63)	-0,61 (0,69)	2,29 [0,41; 4,16] p=0,0169	0,31 [0,05; 0,57]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	281	54,00 (15,60)	55,08 (0,42)	1,50 (0,46)	278	52,81 (15,98)	56,32 (0,42)	2,71 (0,46)	-1,21 [-2,48; 0,06] p=0,0613	-0,16 [-0,32; 0,01]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	191	56,85 (18,60)	57,02 (0,51)	0,98 (0,56)	195	54,86 (17,03)	55,30 (0,50)	-0,92 (0,55)	1,90 [0,39; 3,42] p=0,0140	0,25 [0,05; 0,45]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert
b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.
c: SMD berechnet als Hedges' g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD < 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); RCT: Randomised Controlled Trial; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Quelle: (74)

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening - OPTIMUM:
Für den Endpunkt Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0368. In der Kategorie ≤ 1 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: -0,61 [-1,76; 0,53]; p = 0,2957). In der Kategorie ≥ 2 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: 2,29 [0,41; 4,16]; p = 0,0169). Anhand des Hedges' g kann keine klinische Relevanz festgestellt werden.

Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version – OPTIMUM:
Für den Endpunkt Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Protokoll-Version ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0071. In der Kategorie Randomisiert vor Protokoll-Version 4 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: -1,21 [-2,48; 0,06]; p = 0,0613). In der Kategorie Randomisiert nach Protokoll-Version 4 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: 1,90 [0,39; 3,42]; p = 0,0140). Anhand des Hedges' g kann keine klinische Relevanz festgestellt werden.

Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert [b]	SMD [95%-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	435	54,86 (16,99)	55,00 (0,26)	0,74 (0,33)	419	53,60 (16,86)	55,01 (0,27)	0,71 (0,33)	0,03 [-0,88; 0,93] p=0,9563	0,00 [-0,13; 0,14]
≥ 2	131	56,16 (16,74)	56,37 (0,44)	1,36 (0,54)	147	53,88 (15,26)	54,74 (0,43)	-0,61 (0,53)	1,98 [0,56; 3,40] p=0,0065	0,31 [0,08; 0,55]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	336	54,00 (15,60)	54,59 (0,29)	1,21 (0,37)	328	52,81 (15,98)	54,90 (0,30)	1,61 (0,37)	-0,40 [-1,40; 0,61] p=0,4395	-0,06 [-0,21; 0,09]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	230	56,85 (18,60)	56,37 (0,34)	0,42 (0,43)	238	54,86 (17,03)	55,03 (0,34)	-1,28 (0,42)	1,70 [0,54; 2,86] p=0,0042	0,26 [0,08; 0,44]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert
b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.
c: SMD berechnet als Hedges' g
Eine LS-MW Differenz bzw. SMD < 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); RCT: Randomised Controlled Trial; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Quelle: (74)

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening - OPTIMUM:

Für den Endpunkt Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0360. In der Kategorie ≤ 1 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: 0,03 [-0,88; 0,93]; p = 0,9563). In der Kategorie ≥ 2 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: 1,98 [0,56; 3,40]; p = 0,0065. Anhand des Hedges' g kann keine klinische Relevanz festgestellt werden. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Protokoll-Version - OPTIMUM:

Für den Endpunkt Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Protokoll-Version ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0070. In der Kategorie Randomisiert vor Protokoll-Version 4 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: -0,40 [-1,40; 0,61]; p = 0,4395). In der Kategorie Randomisiert nach Protokoll-Version 4 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LS-MW Differenz: 1,70 [0,54; 2,86]; p = 0,0042). Anhand des Hedges' g kann keine klinische Relevanz festgestellt werden. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen – Fatigue (PGI-S)

Für den Endpunkt Fatigue gemessen mittels *PGI-S* liegen keine Interaktionen zwischen einzelnen Subgruppenkategorien vor.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen – Fatigue (FSIQ)

Tabelle 4-113: Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	80/336 (23,8%)	63/328 (19,2%)	1,31 [0,91; 1,91] p=0,1495	1,24 [0,93; 1,66] p=0,1508	4,60% [-1,60%; 10,80%] p=0,1482
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	34/231 (14,7%)	51/238 (21,4%)	0,63 [0,39; 1,02] p=0,0596	0,69 [0,46; 1,02] p=0,0619	-6,70% [-13,60%; 0,20%] p=0,0578

a: ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte < 1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version - OPTIMUM:

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108 in der Analyse der Subgruppe Protokoll-Version ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0239. In der Kategorie Randomisiert vor Protokoll-Version 4 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 1,24 [0,93; 1,66]; p = 0,1508). In der Kategorie Randomisiert nach Protokoll-Version 4 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 0,69 [0,46; 1,02]; p = 0,0619). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-114: Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	161/436 (36,9%)	157/419 (37,5%)	0,98 [0,74; 1,29] p=0,8695	0,98 [0,83; 1,17] p=0,8694	-0,50% [-7,00%; 5,90%] p=0,8694
≥ 2	62/131 (47,3%)	52/147 (35,4%)	1,64 [1,01; 2,66] p=0,0435	1,34 [1,01; 1,78] p=0,0441	12,00% [0,40%; 23,50%] p=0,0421

a: ITT-Population
b: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte < 1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108 in der Analyse der Subgruppe Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0284. In der Kategorie ≤ 1 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 0,98 [0,83; 1,17]; p = 0,8694). In der Kategorie ≥ 2 zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 1,34 [1,01; 1,78]; p = 0,0441). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-115: Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	69/436 (15,8%)	93/419 (22,2%)	0,66 [0,47; 0,93] p=0,0176	0,71 [0,54; 0,94] p=0,0183	-6,40% [-11,60%; -1,10%] p=0,0174

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
≥ 2	27/131 (20,6%)	26/147 (17,7%)	1,21 [0,66; 2,20] p=0,5364	1,17 [0,72; 1,89] p=0,5359	2,90% [-6,40%; 12,20%] p=0,5367

a: ITT-Population
b: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte < 1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening - OPTIMUM:

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact-Score - Subdomäne kognitiv/emotional um 15 Punkte bis Woche 108 in der Analyse der Subgruppe Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0375. In der Kategorie ≤ 1 zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 0,71 [0,54; 0,94]; p = 0,0183). In der Kategorie ≥ 2 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 1,17 [0,72; 1,89]; p = 0,5359). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-116: Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	35/204 (17,2%)	12/194 (6,2%)	3,14 [1,58; 6,25] p=0,0007	2,77 [1,48; 5,18] p=0,0014	11,00% [4,80%; 17,20%] p=0,0005
Weiblich	58/363 (16,0%)	72/372 (19,4%)	0,79 [0,54; 1,16] p=0,2306	0,83 [0,60; 1,13] p=0,2316	-3,40% [-8,90%; 2,10%] p=0,2294

a: ITT-Population
b: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte < 1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht - OPTIMUM:

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108 in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0009. In der Kategorie Männlich zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 2,77 [1,48; 5,18]; p = 0,0014). In der Kategorie Weiblich zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 0,83 [0,60; 1,13]; p = 0,2316). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-117: Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	**Ponesimod**	**Teriflunomid**	**Ponesimod vs. Teriflunomid**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**OR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RD [95%-KI] p-Wert [b]**
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	83/436 (19,0%)	106/419 (25,3%)	0,69 [0,50; 0,96] p=0,0275	0,75 [0,58; 0,97] p=0,0282	-6,30% [-11,80%; -0,70%] p=0,0273
≥ 2	36/131 (27,5%)	30/147 (20,4%)	1,48 [0,85; 2,57] p=0,1673	1,35 [0,88; 2,06] p=0,1684	7,10% [-3,00%; 17,10%] p=0,1675

a: ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte < 1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening - OPTIMUM:

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108 in der Analyse der Subgruppe Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0094. In der Kategorie ≤ 1 zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR:0,75 [0,58; 0,97]; p = 0,0282). In der Kategorie ≥ 2 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR:1,35 [0,88; 2,06]; p = 0,1684). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-118: Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	**Ponesimod** **Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Teriflunomid** **Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Ponesimod vs. Teriflunomid** **OR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RD [95%-KI] p-Wert [b]**
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	85/436 (19,5%)	113/419 (27,0%)	0,66 [0,48; 0,90] p=0,0096	0,72 [0,56; 0,93] p=0,0101	-7,50% [-13,10%; -1,80%] p=0,0095
≥ 2	33/131 (25,2%)	30/147 (20,4%)	1,31 [0,75; 2,31] p=0,3426	1,23 [0,80; 1,91] p=0,3425	4,80% [-5,10%; 14,70%] p=0,3430

a: ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte < 1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening - OPTIMUM:

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact-Score - Subdomäne physisch um 15 Punkte bis Woche 108 in der Analyse der Subgruppe Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0173. In der Kategorie ≤ 1 zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 0,72 [0,56; 0,93]; p = 0,0101). In der Kategorie ≥ 2 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 1,23 [0,80; 1,91]; p = 0,3425). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen – Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von MS (WPAI:MS)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von MS gemessen mittels *WPAI:MS* liegen keine Interaktionen zwischen einzelnen Subgruppenkategorien vor.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen –Läsionslast im MRT

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	**Ponesimod**	**Teriflunomid**	**Ponesimod vs. Teriflunomid**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**OR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	48/233 (20,6%)	87/239 (36,4%)	0,41 [0,26; 0,65] p=0,0001	0,65 [0,51; 0,83] p=0,0006	-17,10% [-25,70%; -8,60%] p<0,0001
EU-Länder und Großbritannien	48/289 (16,6%)	83/284 (29,2%)	0,46 [0,29; 0,71] p=0,0005	0,66 [0,52; 0,83] p=0,0005	-14,40% [-21,90%; -7,00%] p=0,0002
Nordamerika	5/32 (15,6%)	0/24 (0,0%)	9,80 [0,52; 186,47] p=0,9019	2,63 [0,99; 6,97] p=0,0529	21,70% [4,90%; 38,60%] p=0,0115
Andere Länder	1/13 (7,7%)	8/19 (42,1%)	0,12 [0,01; 1,54] p=0,1031	0,58 [0,23; 1,47] p=0,2529	-37,10% [-67,20%; -6,90%] p=0,0160

a: ITT-Population
b: OR inklusive 95%-KI und p-Wert t berechnet mittels Logistischer Regression adjustiert bezüglich EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2).
c: RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Ein OR bzw. RR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Geographische Region - OPTIMUM:

Für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geographische Region ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0054. In der Kategorie Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 0,41 [0,26; 0,65]; p = 0,0001). In der Kategorie EU-Länder und Großbritannien zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 0,46 [0,29; 0,71]; p = 0,0005). In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 9,80 [0,52; 186,47]; p = 0,9019). In der Kategorie Andere Länder zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 0,12 [0,01; 1,54]; p = 0,1031). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95%-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95%-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95%-KI] p-Wert [b]
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	204	1,29 [1,00; 1,65]	194	4,67 [3,71; 5,90]	0,28 [0,20; 0,39] p<0,0001
Weiblich	363	1,45 [1,22; 1,72]	372	2,41 [2,03; 2,85]	0,60 [0,47; 0,77] p<0,0001
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	233	1,84 [1,51; 2,26]	239	3,23 [2,66; 3,93]	0,57 [0,43; 0,76] p<0,0001
EU-Länder und Großbritannien	289	1,16 [0,93; 1,43]	284	2,72 [2,23; 3,32]	0,42 [0,32; 0,57] p<0,0001
Nordamerika	32	0,67 [0,36; 1,26]	24	0,80 [0,39; 1,68]	0,83 [0,32; 2,21] p=0,7163
Andere Länder	13	0,81 [0,25; 2,57]	19	6,51 [2,95; 14,37]	0,12 [0,03; 0,53] p=0,0050

a: ITT-Population
b: adjustierte jährliche Schubrate inklusive 95%-KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis inklusive 95%-KI und p-Wert (Gruppenvergleich) berechnet mittels Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable

Ein Ratenverhältnis < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); RCT: Randomised Controlled Trial

Quelle: (74)

Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht - OPTIMUM:

Für den Endpunkt Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von p=0,0002. In der Kategorie Männlich zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 0,28 [0,20; 0,39]; p < 0,0001). In der Kategorie Weiblich zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 0,60 [0,47; 0,77]; p < 0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108; Subgruppe: Geographische Region - OPTIMUM

Für den Endpunkt Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geographische Region ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0256. In der Kategorie Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 0,57 [0,43; 0,76]; p < 0,0001). In der Kategorie EU-Länder und Großbritannien zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 0,42 [0,32; 0,57]; p < 0,0001). In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 0,83 [0,32; 2,21]; p = 0,7163). In der Kategorie andere Länder zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 0,12 [0,03; 0,53]; p = 0,0050). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Tabelle 4-121: Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	43/349 (12,3%)	35/342 (10,2%)	1,23 [0,77; 1,98] p=0,3864	1,20 [0,79; 1,83] p=0,3870	2,10% [-2,60%; 6,80%] p=0,3854
≥ 40 Jahre	15/218 (6,9%)	31/224 (13,8%)	0,46 [0,24; 0,88] p=0,0167	0,50 [0,28; 0,90] p=0,0198	-7,00% [-12,60%; -1,30%] p=0,0155

a: ITT-Population
b: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte < 1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36
Quelle: (74)

Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 in der Analyse der Subgruppe Alter zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0166. In der Kategorie < 40 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 1,20 [0,79; 1,83]; p = 0,3870). In der Kategorie ≥ 40 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 0,50 [0,28; 0,90]; p = 0,0198). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-122: Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	47/473 (9,9%)	87/471 (18,5%)	0,49 [0,33; 0,71] p=0,0002	0,54 [0,39; 0,75] p=0,0002	-8,50% [-13,00%; -4,10%] p=0,0002
> 3,5	18/94 (19,1%)	16/95 (16,8%)	1,17 [0,56; 2,46] p=0,6805	1,14 [0,62; 2,09] p=0,6800	2,30% [-8,60%; 13,30%] p=0,6797
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	48/472 (10,2%)	89/474 (18,8%)	0,49 [0,34; 0,71] p=0,0002	0,54 [0,39; 0,75] p=0,0002	-8,60% [-13,10%; -4,20%] p=0,0001
> 3,5	17/95 (17,9%)	14/92 (15,2%)	1,21 [0,56; 2,63] p=0,6235	1,18 [0,62; 2,25] p=0,6233	2,70% [-8,00%; 13,30%] p=0,6220

a: ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte < 1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; IRT: item response theory; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary Score; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline - OPTIMUM:

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 in der Analyse der Subgruppe EDSS (IRT)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0197. In der Kategorie ≤ 3,5 zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 0,54 [0,39; 0,75]; p = 0,0002). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 1,14 [0,62; 2,09]; p = 0,6800). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline - OPTIMUM:

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 in der Analyse der Subgruppe EDSS (eCRF)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0209. In der Kategorie ≤ 3,5 zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 0,54 [0,39; 0,75]; p = 0,0002). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 1,18 [0,62; 2,25]; p = 0,6233). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-123: Jegliche unerwünschten Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	179/202 (88,6%)	2,22 [1,48; 2,96]	164/194 (84,5%)	5,06 [3,29; 6,70]	1,42 [0,80; 2,55] p=0,2341	1,05 [0,97; 1,13] p=0,2358	4,10% [-2,60%; 10,80%] p=0,2339	1,35 [1,09; 1,67] p=0,0059
Weiblich	323/363 (89,0%)	2,30 [1,38; 2,83]	335/372 (90,1%)	2,78 [2,33; 3,52]	0,89 [0,56; 1,43] p=0,6351	0,99 [0,94; 1,04] p=0,6351	-1,10% [-5,50%; 3,40%] p=0,6350	1,02 [0,88; 1,19] p=0,7749

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht – OPTIMUM:

Für den Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0451. In der Kategorie Männlich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,35 [1,09; 1,67]; p = 0,0059). In der Kategorie Weiblich zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,02 [0,88; 1,19]; p = 0,7749). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

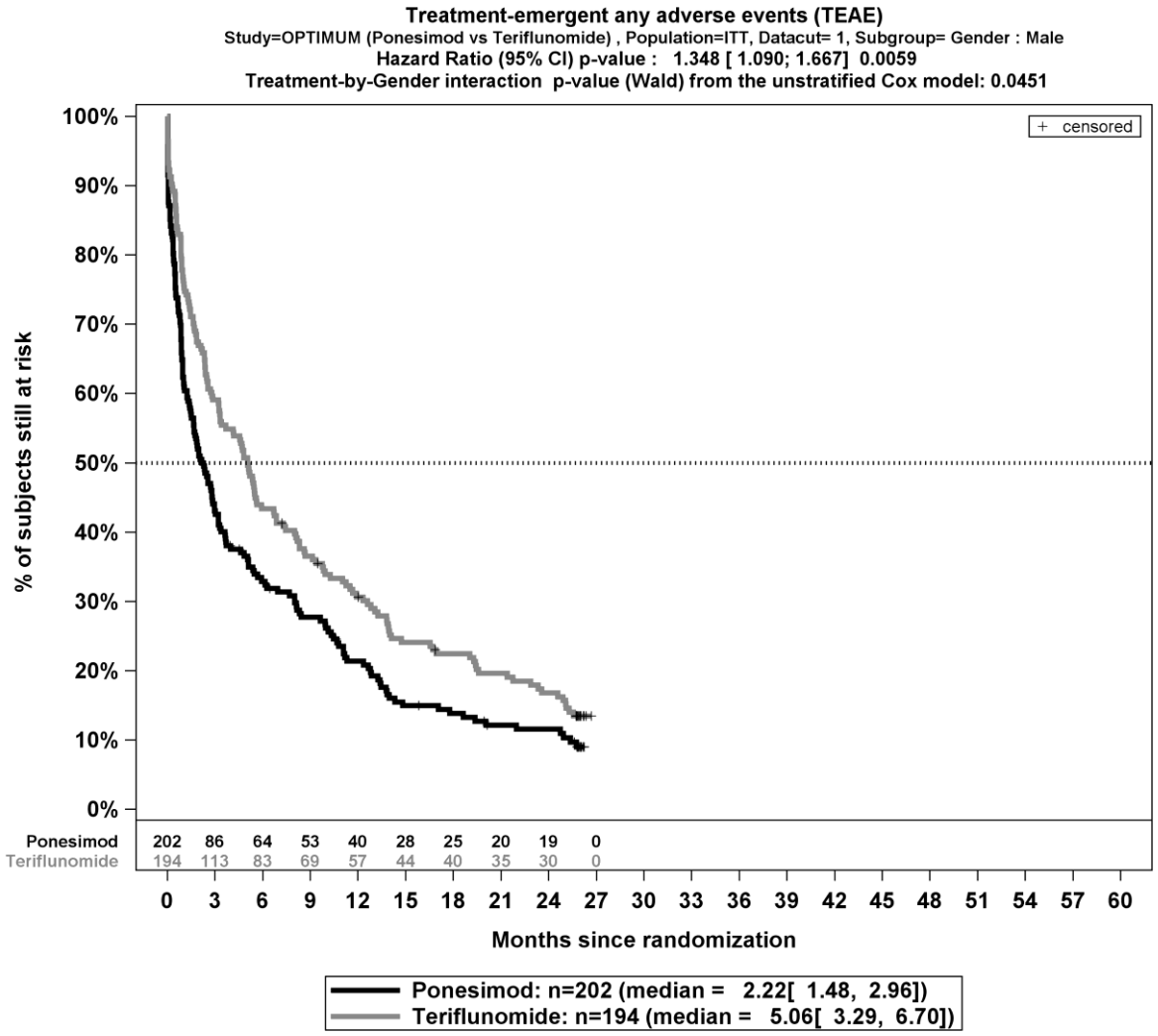


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die *Subgruppe: Geschlecht (*männlich), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

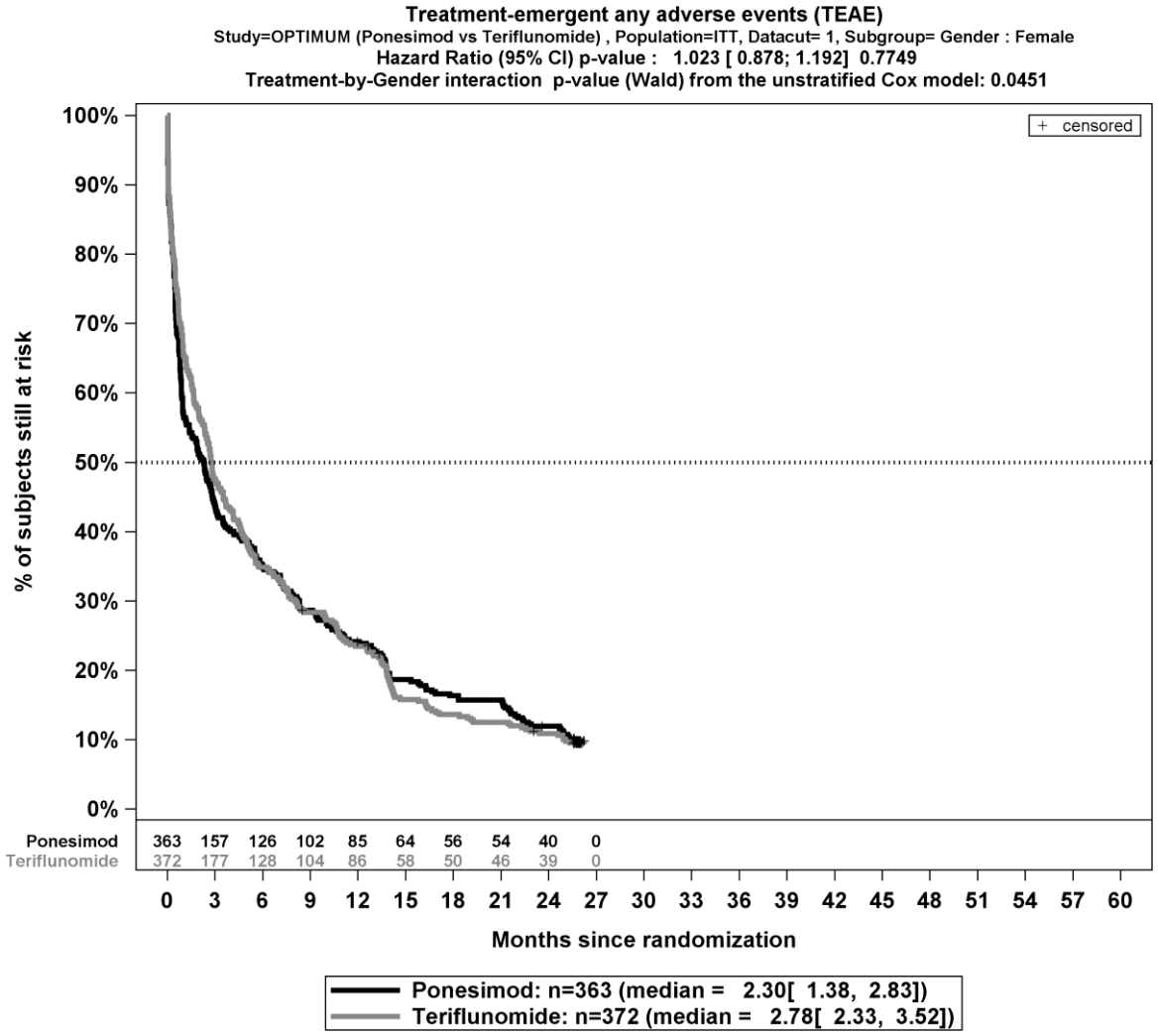


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die S*ubgruppe: Geschlecht (*weiblich), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

Tabelle 4-124: Schwere unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	15/241 (6,2%)	NA [NA; NA]	20/245 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,37; 1,50] p=0,4088	0,76 [0,40; 1,45] p=0,4101	-1,90% [-6,50%; 2,60%] p=0,4075	0,76 [0,39; 1,49] p=0,4255
Nein	24/324 (7,4%)	NA [NA; NA]	6/321 (1,9%)	NA [NA; NA]	4,20 [1,69; 10,42] p=0,0008	3,96 [1,64; 9,57] p=0,0022	5,50% [2,30%; 8,80%] p=0,0007	4,07 [1,66; 9,95] p=0,0021
Schwere Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	16/223 (7,2%)	NA [NA; NA]	19/223 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,41; 1,66] p=0,5977	0,84 [0,45; 1,59] p=0,5979	-1,30% [-6,30%; 3,60%] p=0,5972	0,85 [0,43; 1,65] p=0,6240
Nein	23/342 (6,7%)	NA [NA; NA]	7/343 (2,0%)	NA [NA; NA]	3,46 [1,47; 8,18] p=0,0028	3,29 [1,43; 7,58] p=0,0050	4,70% [1,60%; 7,70%] p=0,0026	3,37 [1,44; 7,84] p=0,0049
Schwere Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	14/211 (6,6%)	NA [NA; NA]	20/211 (9,5%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,33; 1,38] p=0,2838	0,70 [0,36; 1,35] p=0,2864	-2,80% [-8,00%; 2,30%] p=0,2825	0,70 [0,35; 1,38] p=0,2975
Nein	25/354 (7,1%)	NA [NA; NA]	6/355 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,42 [1,79; 10,91] p=0,0005	4,18 [1,74; 10,06] p=0,0014	5,40% [2,40%; 8,40%] p=0,0004	4,29 [1,76; 10,45] p=0,0014
Schwere Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	12/200 (6,0%)	NA [NA; NA]	18/200 (9,0%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,30; 1,38] p=0,2553	0,67 [0,33; 1,35] p=0,2587	-3,00% [-8,20%; 2,20%] p=0,2539	0,65 [0,31; 1,34] p=0,2420

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Nein	27/365 (7,4%)	NA [NA; NA]	8/366 (2,2%)	NA [NA; NA]	3,58 [1,60; 7,98] p=0,0010	3,38 [1,56; 7,35] p=0,0021	5,20% [2,10%; 8,30%] p=0,0009	3,51 [1,60; 7,73] p=0,0018

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: eCRF: electronic Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: item response theory; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: Not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Schwere Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose - OPTIMUM:

Für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse ergibt sich in der Analyse der Subgruppe vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0032. In der Kategorie Ja zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,76 [0,39; 1,49]; p = 0,4255). In der Kategorie Nein zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 4,07 [1,66; 9,95]; p = 0,0021). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Schwere Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT) - OPTIMUM:

Für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse ergibt sich in der Analyse der Subgruppe vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT) ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0119. In der Kategorie Ja zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,85 [0,43; 1,65]; p = 0,6240). In der Kategorie Nein zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 3,37 [1,44; 7,84]; p = 0,0049). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Schwere Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF) – OPTIMUM:

Für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse ergibt sich in der Analyse der Subgruppe vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF) ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0015. In der Kategorie Ja zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,70 [0,35; 1,38]; p = 0,2975). In der Kategorie Nein zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 4,29 [1,76; 10,45]; p = 0,0014). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Schwere Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose - OPTIMUM:*

Für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Hochaktive Multiple Sklerose* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0021. In der Kategorie Ja zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,65 [0,31; 1,34]; p = 0,2420). In der Kategorie Nein zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 3,51 [1,60; 7,73]; p = 0,0018). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

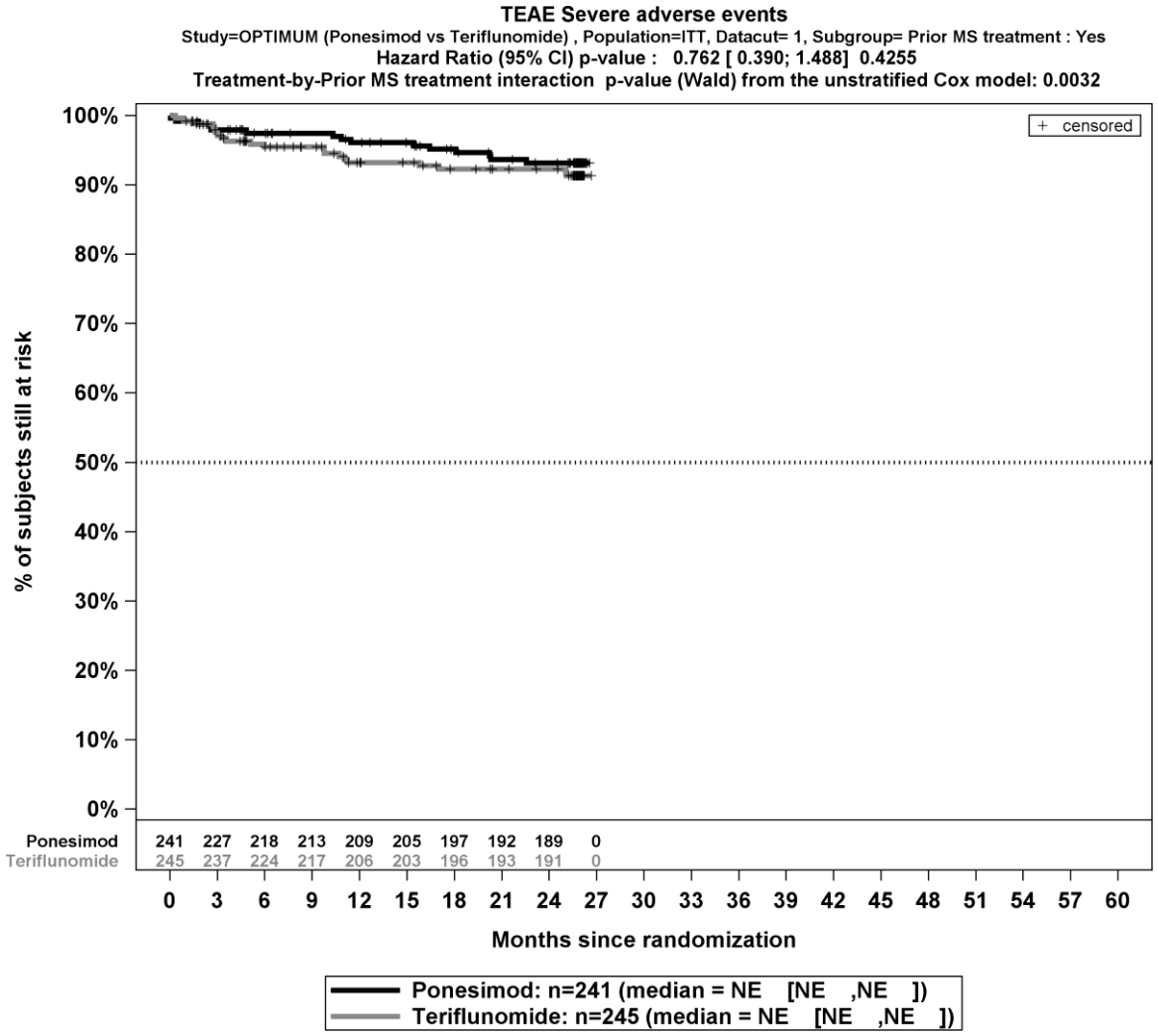


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere Unerwünschte Ereignisse* für die *Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose (ja*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

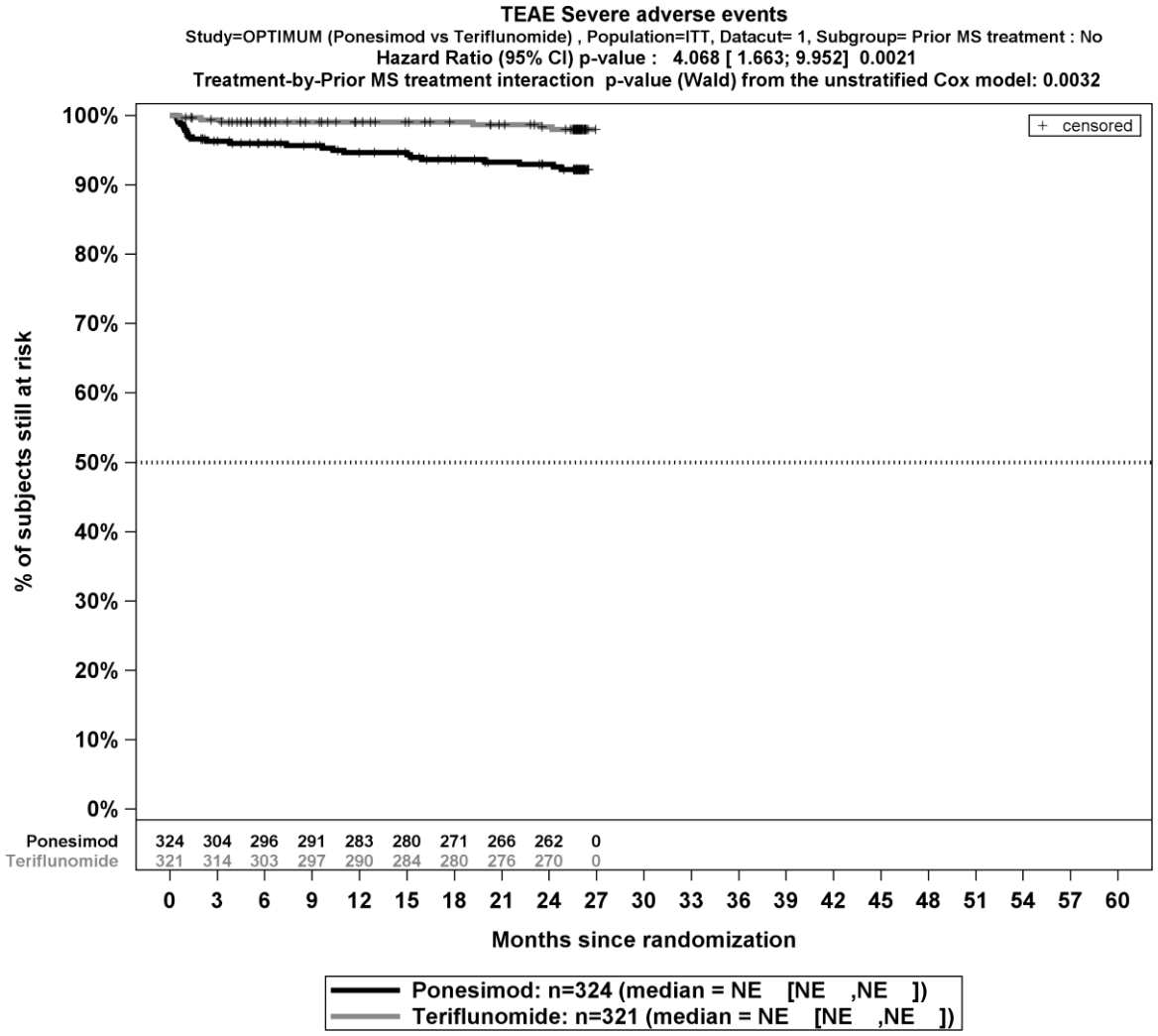


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere Unerwünschte Ereignisse* für die *Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose (nein*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

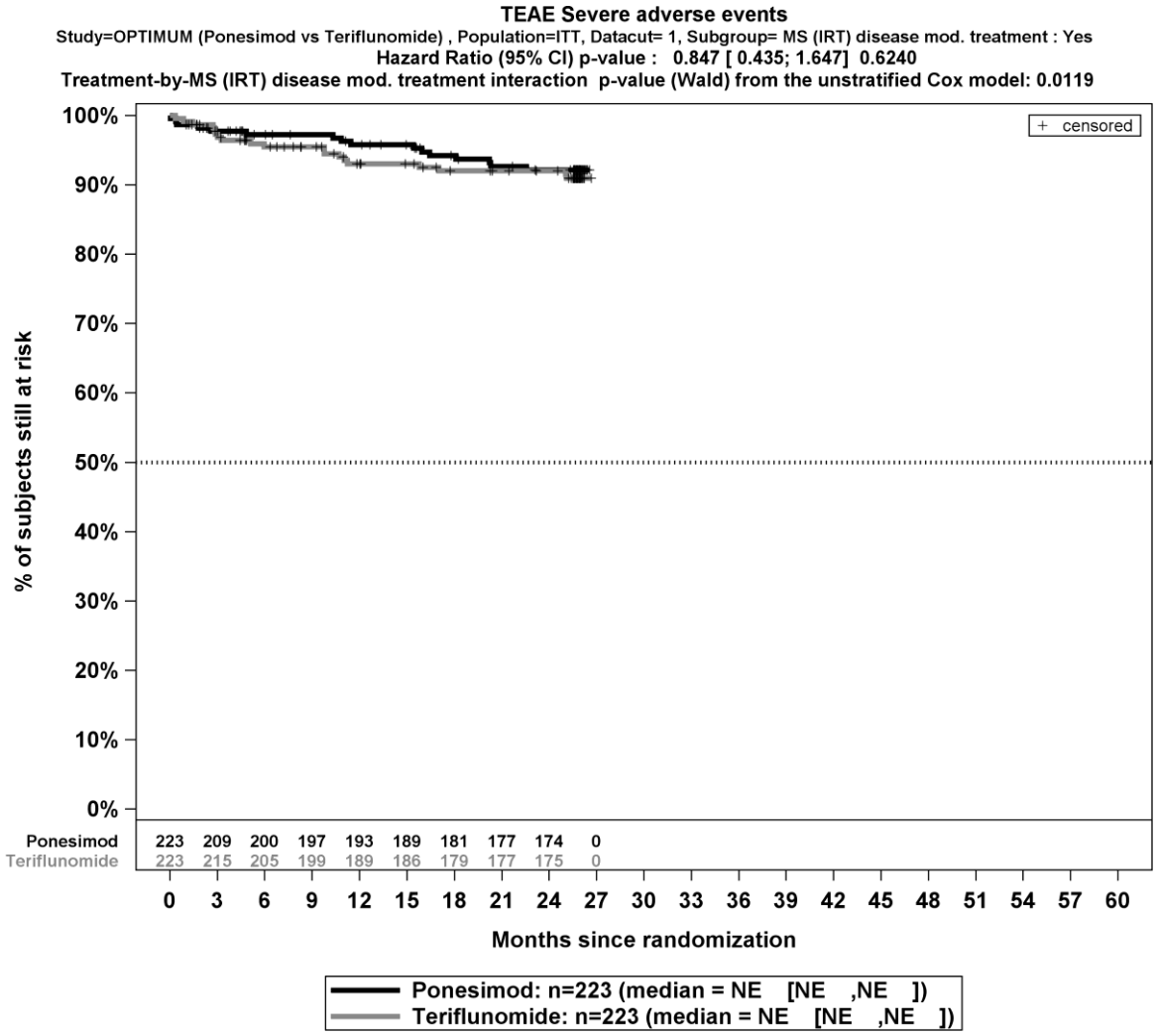


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier Kurve für Schwere Unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: *vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)* (ja), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

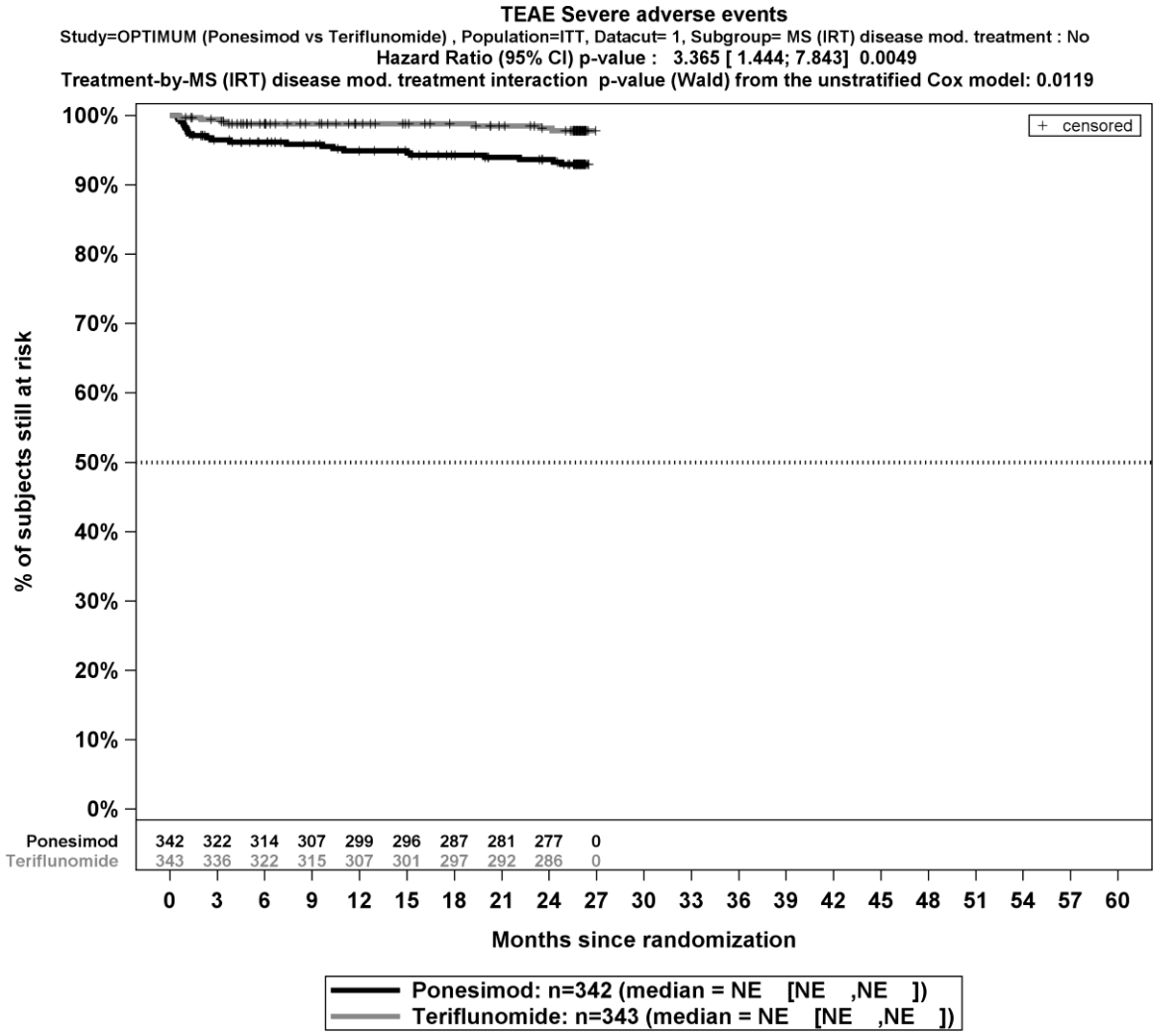


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere Unerwünschte Ereignisse* für die *Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT) (nein*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

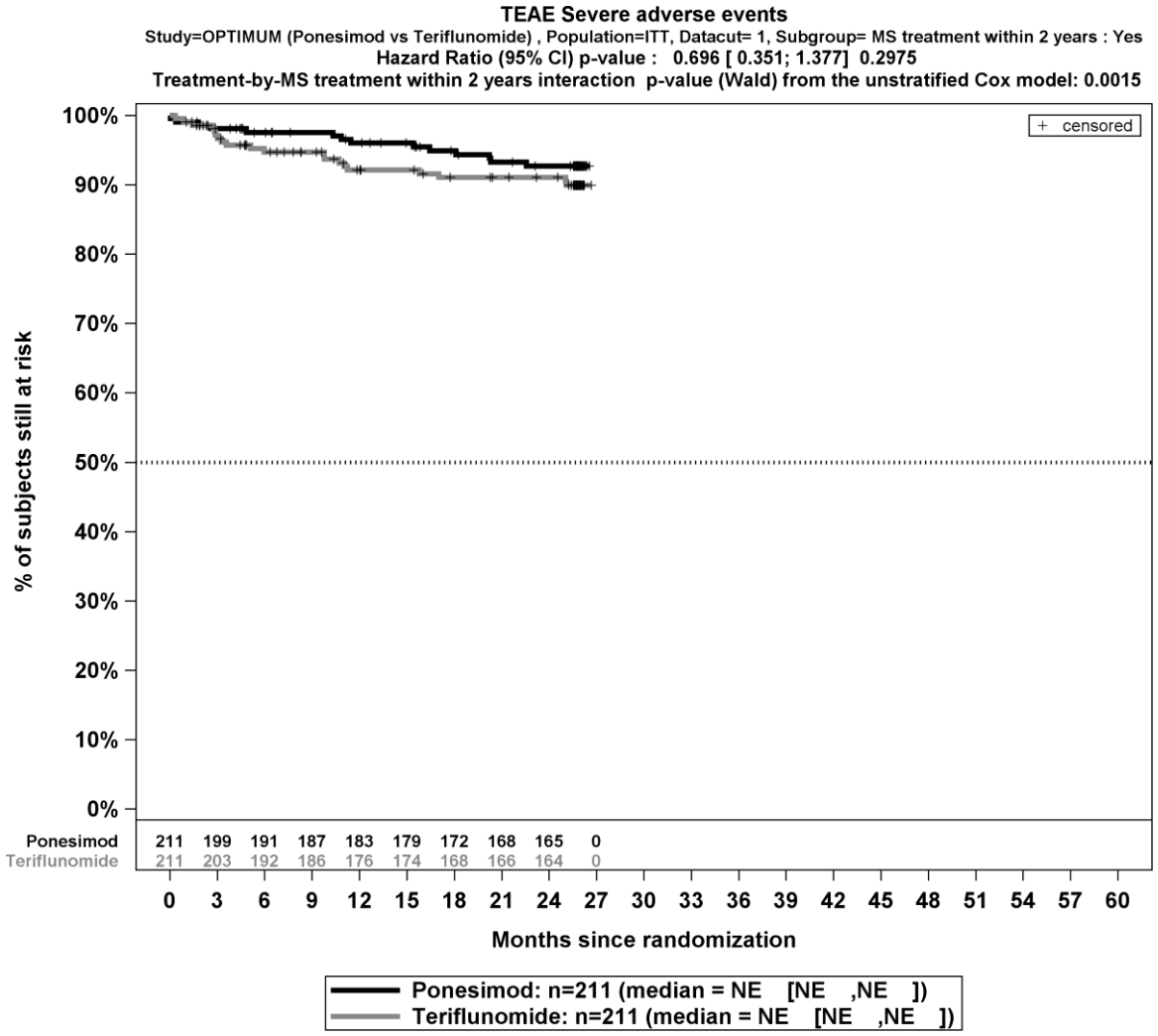


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere Unerwünschte Ereignisse* für die *Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF) (ja*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

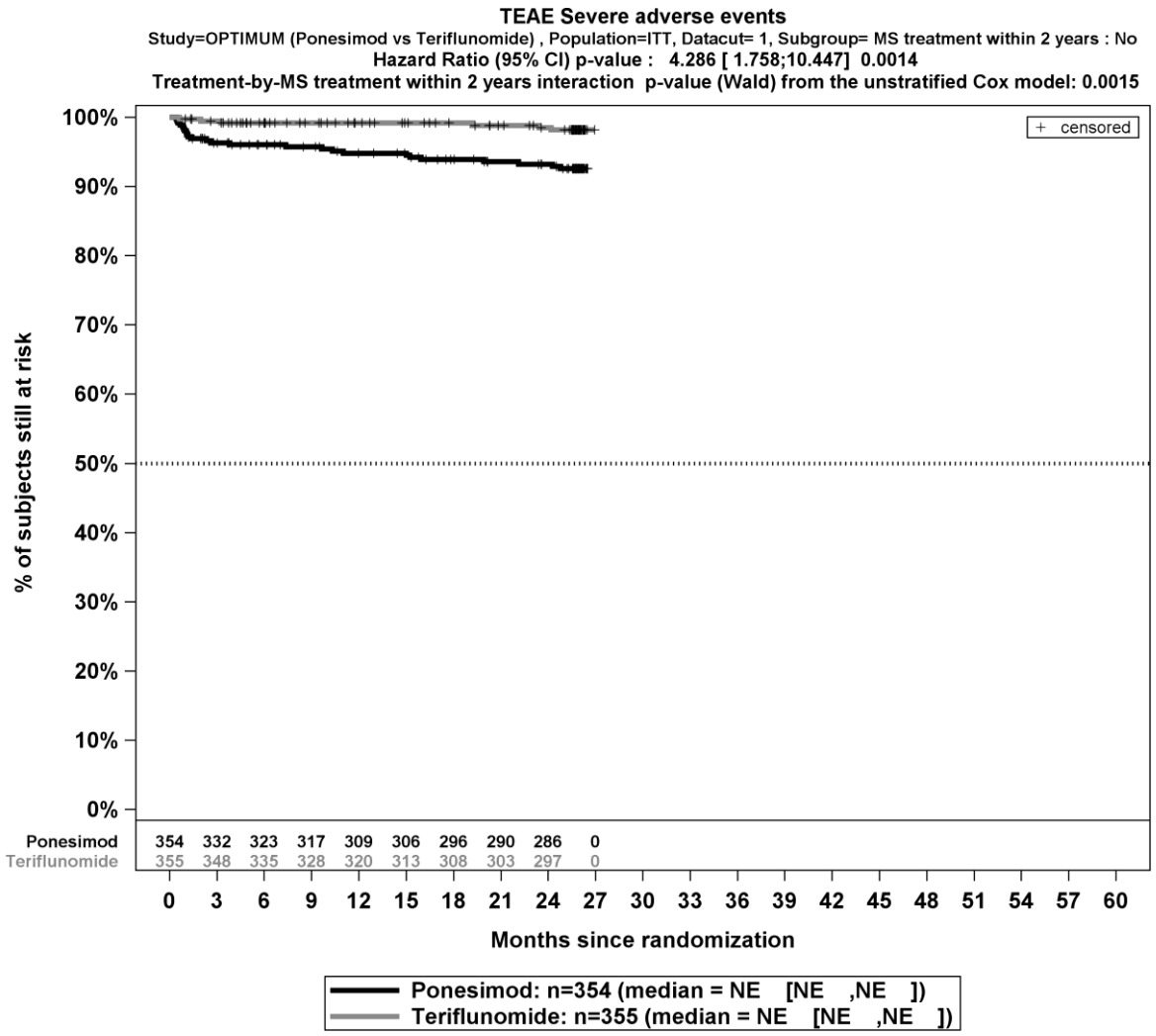


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere Unerwünschte Ereignisse* für die *Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF) (nein*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

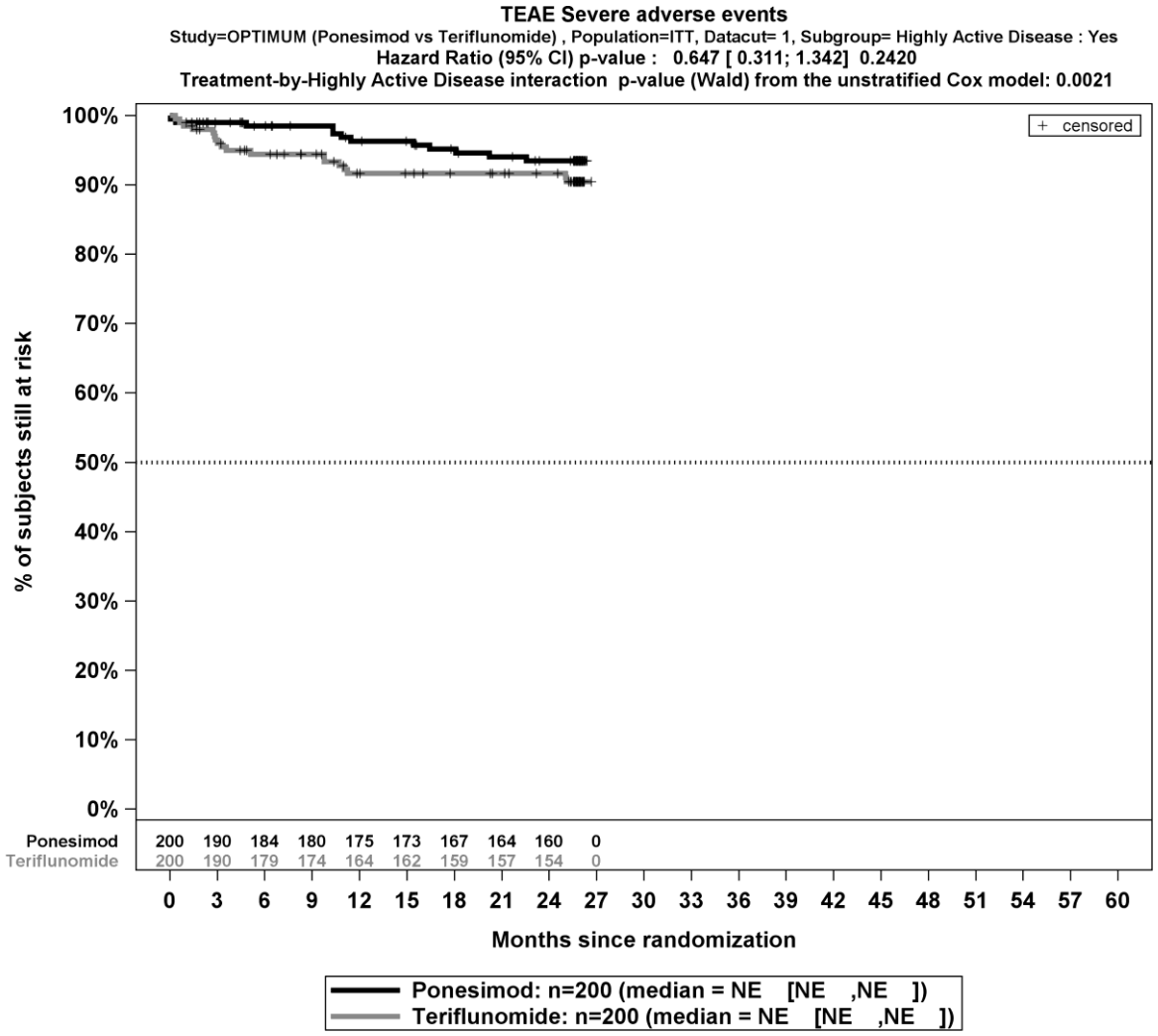


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere Unerwünschte Ereignisse* für die *Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose (ja*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

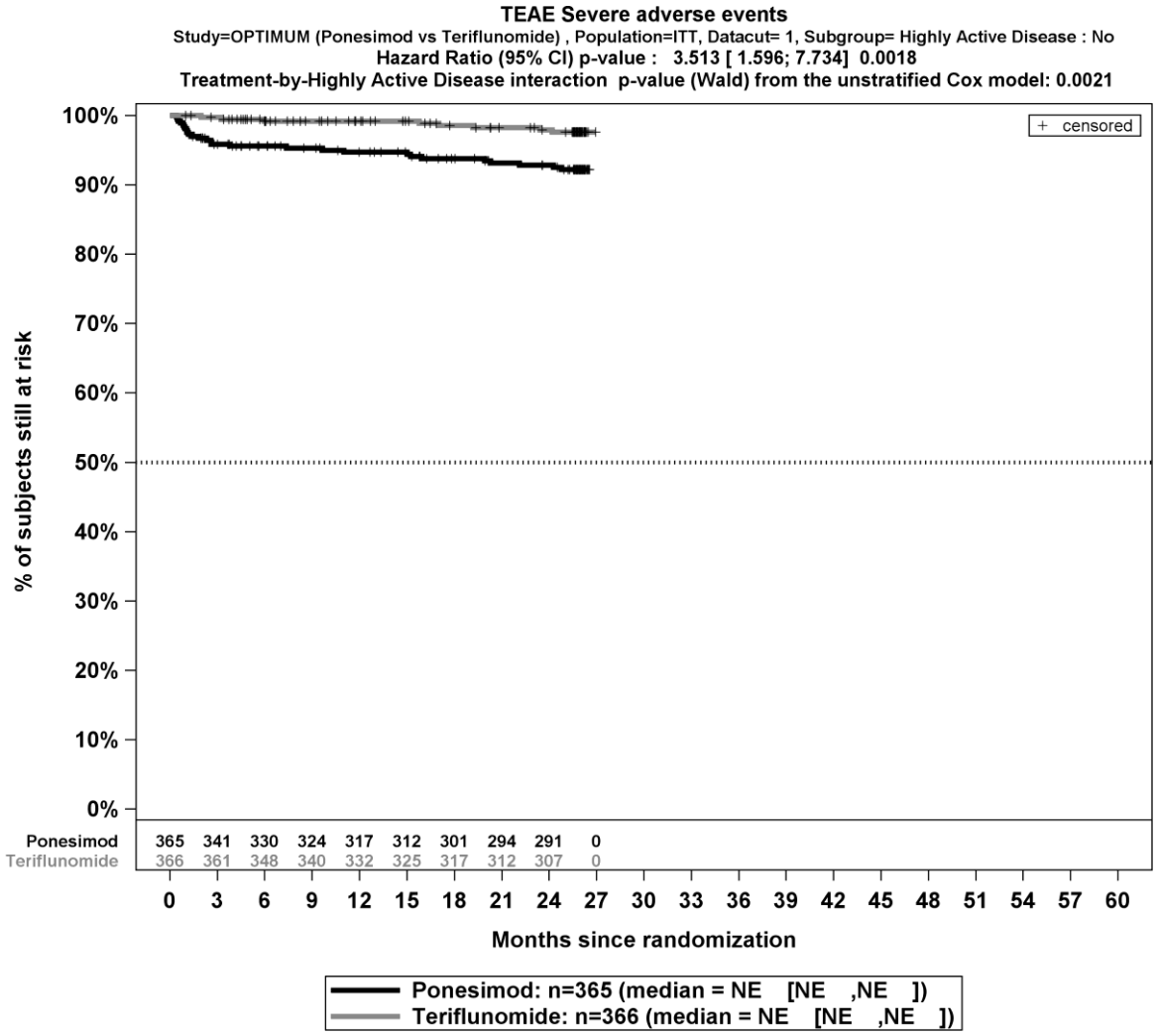


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier Kurve für *Schwere Unerwünschte Ereignisse* für die *Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose (nein*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

Tabelle 4-125: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	10/233 (4,3%)	NA [NA; NA]	10/239 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,42; 2,52] p=0,9537	1,03 [0,43; 2,42] p=0,9537	0,10% [-3,50%; 3,70%] p=0,9537	1,03 [0,43; 2,48] p=0,9418
EU-Länder und Großbritannien	18/288 (6,3%)	NA [NA; NA]	8/284 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,30 [0,98; 5,38] p=0,0489	2,22 [0,98; 5,02] p=0,0558	3,40% [0,00%; 6,80%] p=0,0474	2,27 [0,99; 5,23] p=0,0532
Nordamerika	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,02; 2,40] p=0,1931	0,26 [0,03; 2,33] p=0,2274	-9,30% [-23,90%; 5,30%] p=0,2138	0,28 [0,03; 2,68] p=0,2685
Andere Länder	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/19 (15,8%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,01; 3,68] NA	0,20 [0,01; 3,65] NA	-15,80% [-32,20%; 0,60%] p=0,0591	NA [NA; NA] p=0,9973
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	21/434 (4,8%)	NA [NA; NA]	22/419 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,50; 1,70] p=0,7835	0,92 [0,52; 1,65] p=0,7835	-0,40% [-3,40%; 2,50%] p=0,7835	0,94 [0,52; 1,71] p=0,8454
≥ 2	8/131 (6,1%)	NA [NA; NA]	2/147 (1,4%)	NA [NA; NA]	4,71 [0,98; 22,62] p=0,0342	4,49 [0,97; 20,76] p=0,0546	4,70% [0,20%; 9,30%] p=0,0391	4,51 [0,96; 21,26] p=0,0566

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: Not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Geographische Region - OPTIMUM:

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschte Ereignisse in der Analyse der Subgruppe Geographische Region ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0447. In der Kategorie Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,03 [0,43; 2,48]; p = 0,9418). In der Kategorie EU-Länder und Großbritannien zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 2,27 [0,99; 5,23]; p = 0,0532). In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,28 [0,03; 2,68]; p = 0,2685). In der Kategorie Andere Länder ist das Hazard Ratio nicht berechenbar. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening - OPTIMUM:

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschte Ereignisse in der Analyse der Subgruppe Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0401. In der Kategorie ≤ 1 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,94 [0,52; 1,71]; p = 0,8454). In der Kategorie ≥ 2 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 4,51 [0,96; 21,26]; p = 0,0566). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

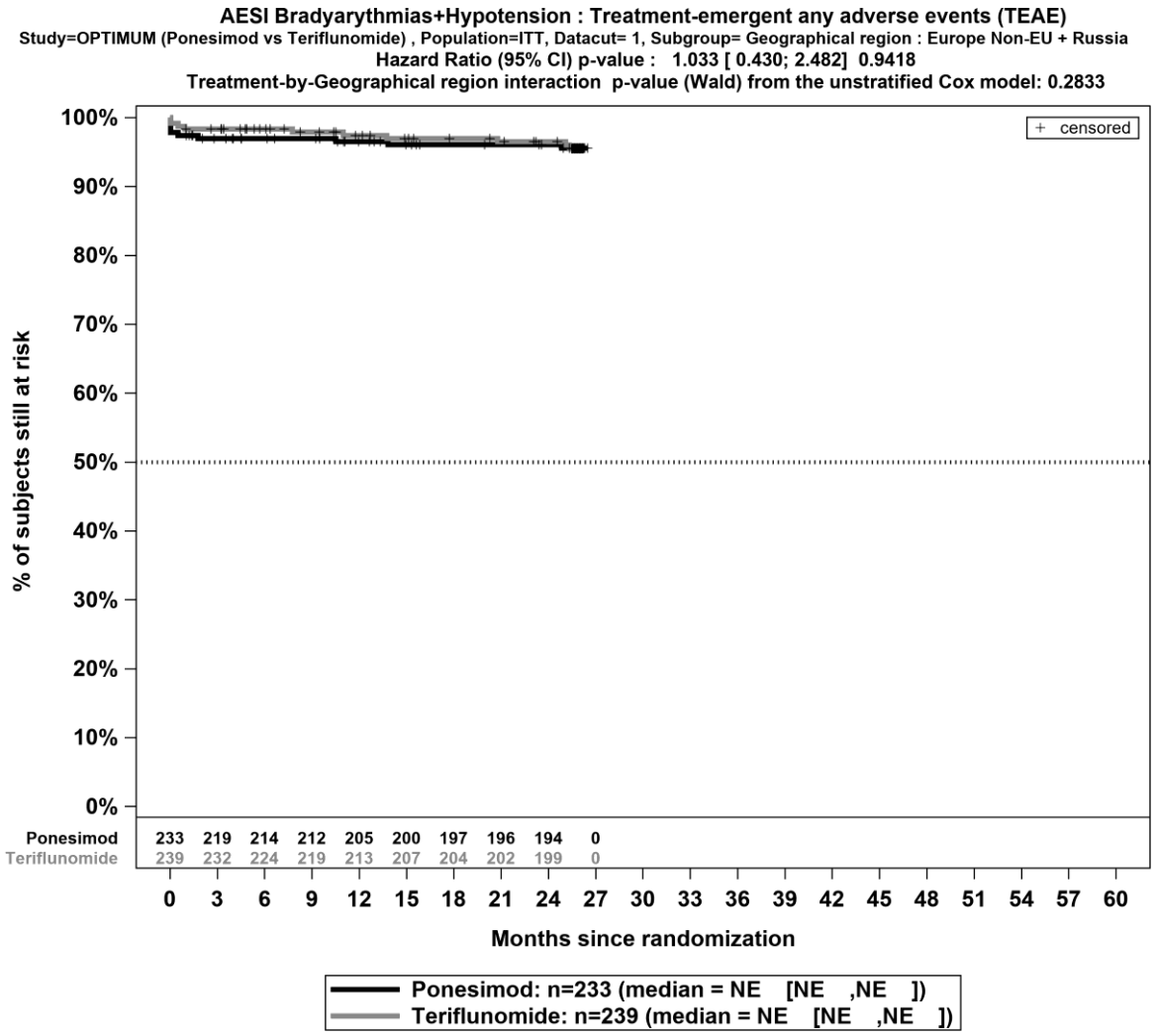


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie)* für die *Subgruppe: Geographische Region (Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland)*, OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

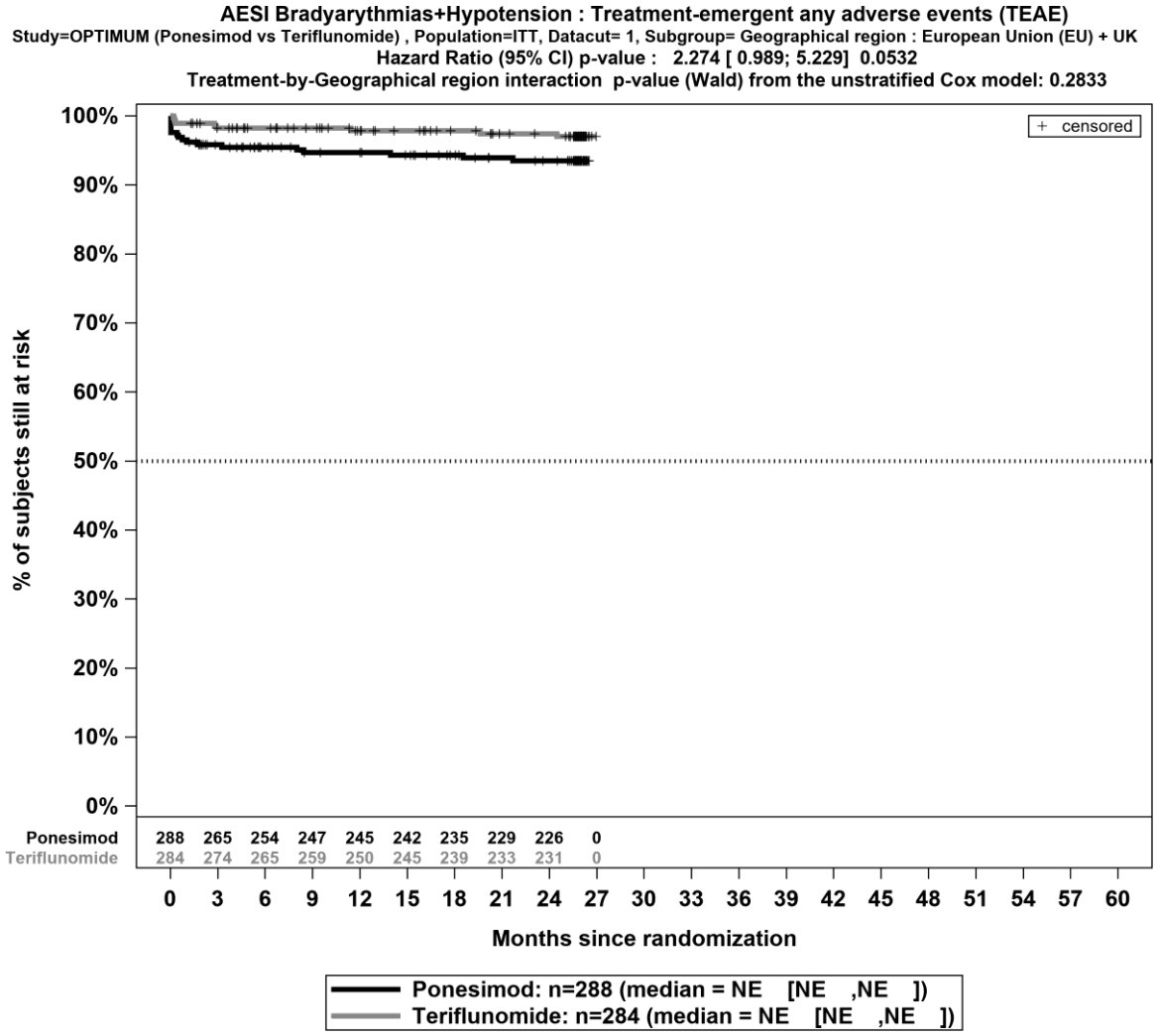


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie)* für die *Subgruppe: Geographische Region (EU-Länder und Großbritannien),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

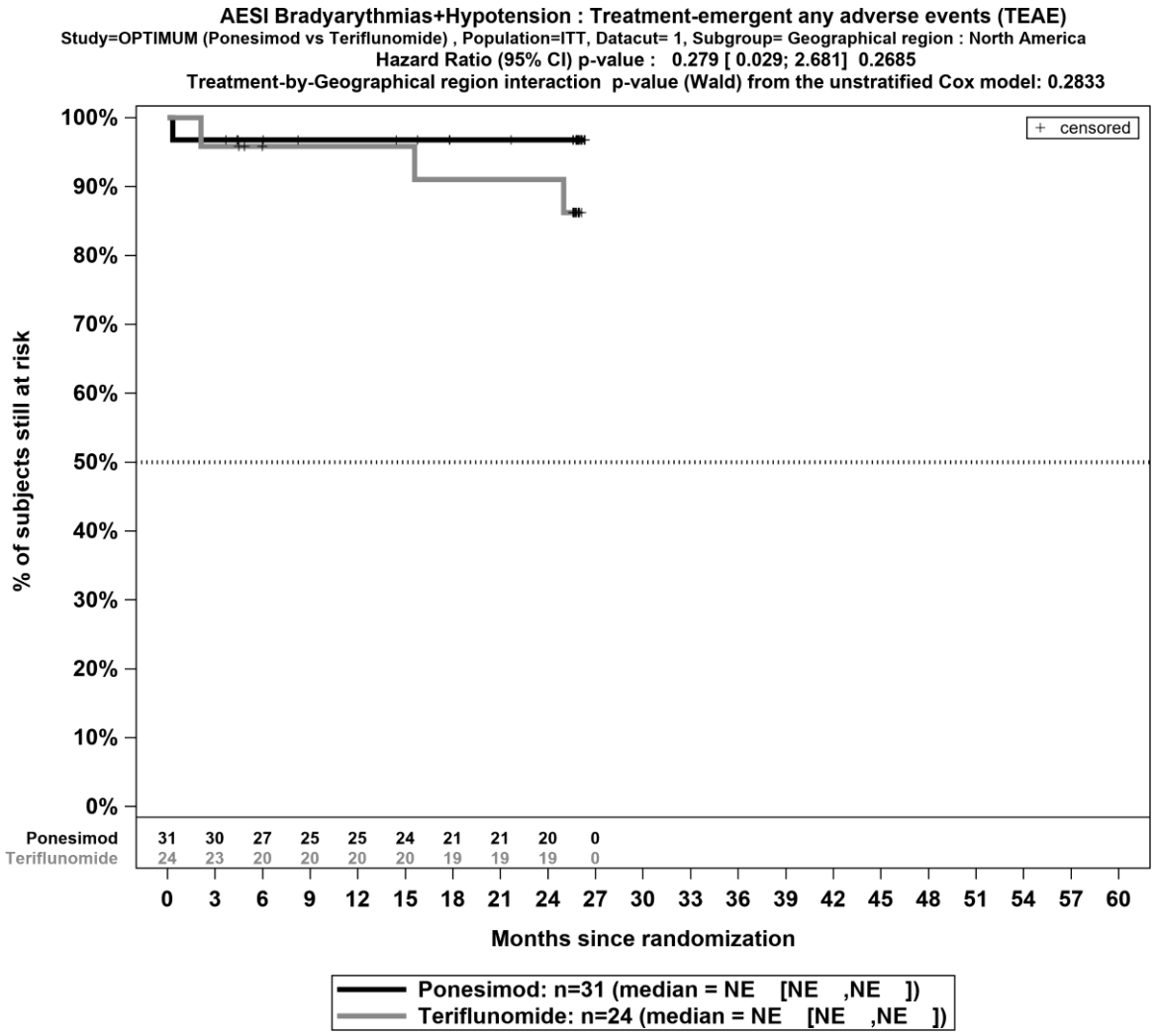


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie)* für die *Subgruppe: Geographische Region (Nordamerika),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

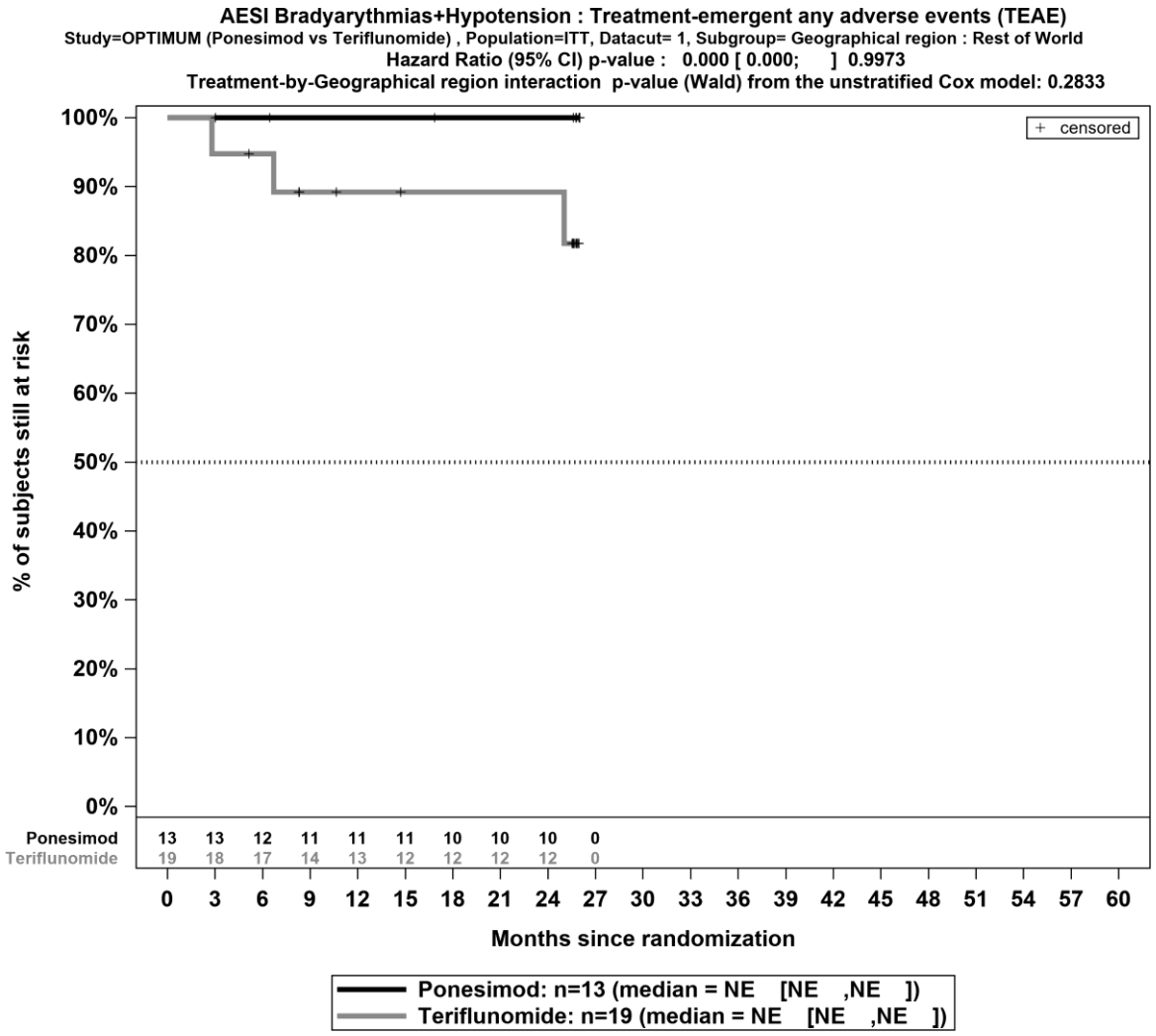


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie)* für die *Subgruppe: Geographische Region (andere Länder),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

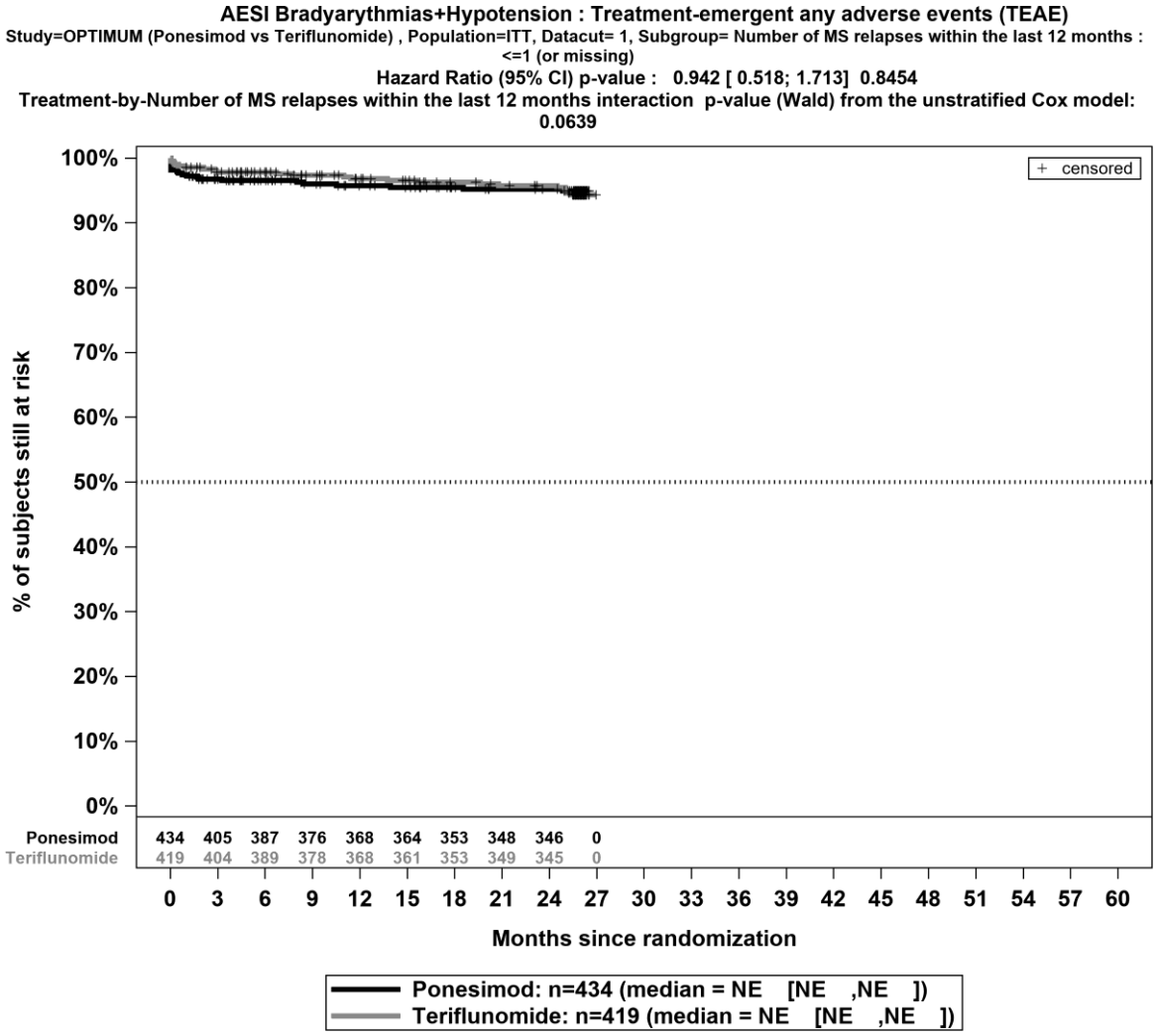


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie)* für die *Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening (≤ 1)*, OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

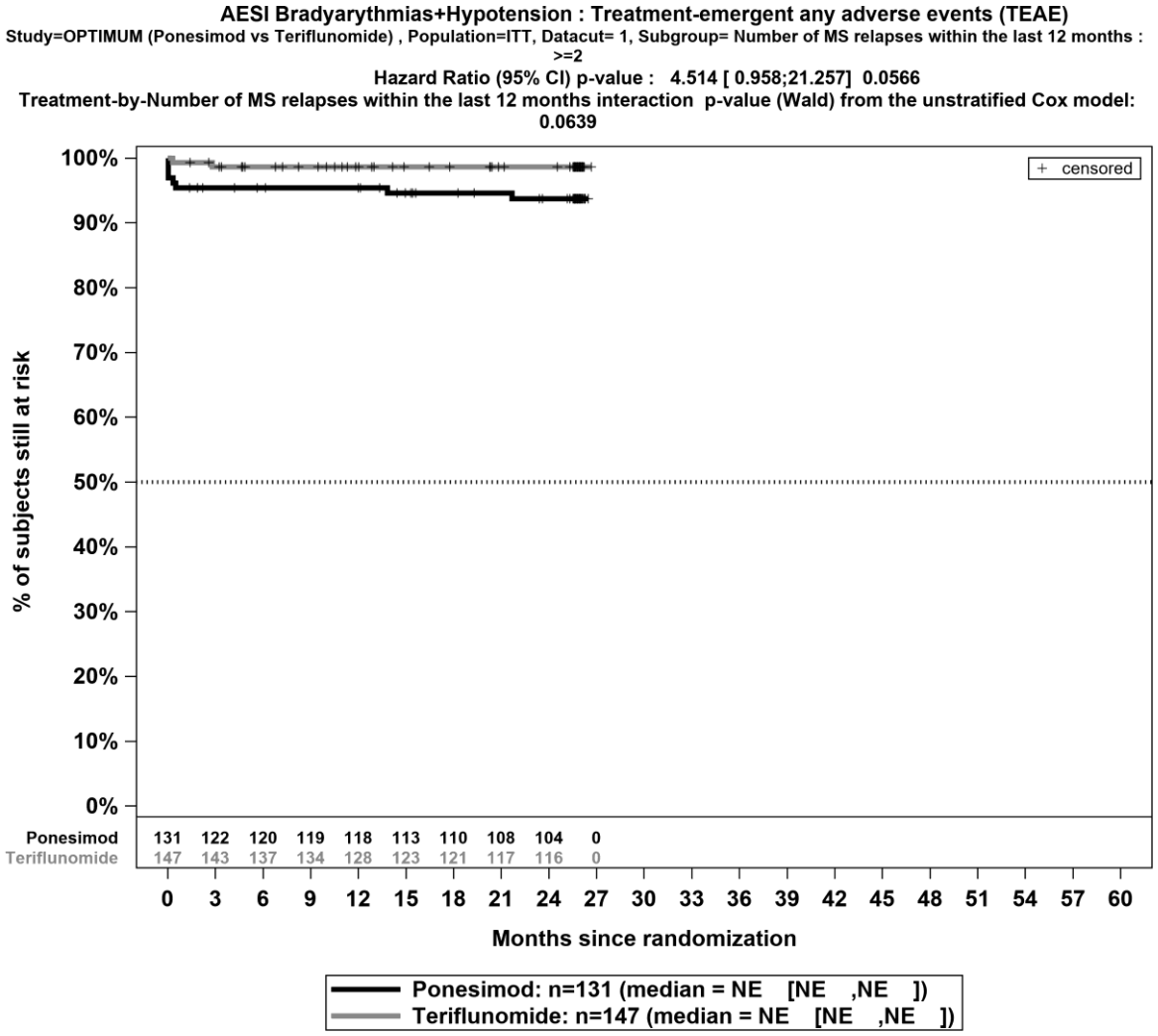


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier Kurve für jegliche *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie)* für die *Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening (≥ 2)*, OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

Tabelle 4-126: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	39/472 (8,3%)	NA [NA; NA]	44/471 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,56; 1,37] p=0,5589	0,88 [0,59; 1,33] p=0,5590	-1,10% [-4,70%; 2,50%] p=0,5586	0,88 [0,57; 1,35] p=0,5637
> 3,5	18/93 (19,4%)	NA [NA; NA]	7/95 (7,4%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,20; 7,62] p=0,0158	2,63 [1,15; 5,99] p=0,0218	12,00% [2,40%; 21,60%] p=0,0144	2,87 [1,20; 6,86] p=0,0182
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	39/471 (8,3%)	NA [NA; NA]	44/474 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,56; 1,39] p=0,5864	0,89 [0,59; 1,35] p=0,5865	-1,00% [-4,60%; 2,60%] p=0,5861	0,89 [0,58; 1,36] p=0,5813
> 3,5	18/94 (19,1%)	NA [NA; NA]	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,14; 7,26] p=0,0214	2,52 [1,10; 5,74] p=0,0282	11,50% [1,90%; 21,20%] p=0,0188	2,77 [1,16; 6,64] p=0,0222

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; IRT: item response theory; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline - OPTIMUM:

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse in der Analyse der Subgruppe EDSS (IRT)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0225. In der Kategorie ≤ 3,5 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,88 [0,57; 1,35]; p = 0,5637). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 2,87 [1,20; 6,86]; p = 0,0182). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline – OPTIMUM:

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse in der Analyse der Subgruppe EDSS (eCRF)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0299. In der Kategorie ≤ 3,5 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,89 [0,58; 1,36]; p = 0,5813). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 2,77 [1,16; 6,64]; p = 0,0222). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

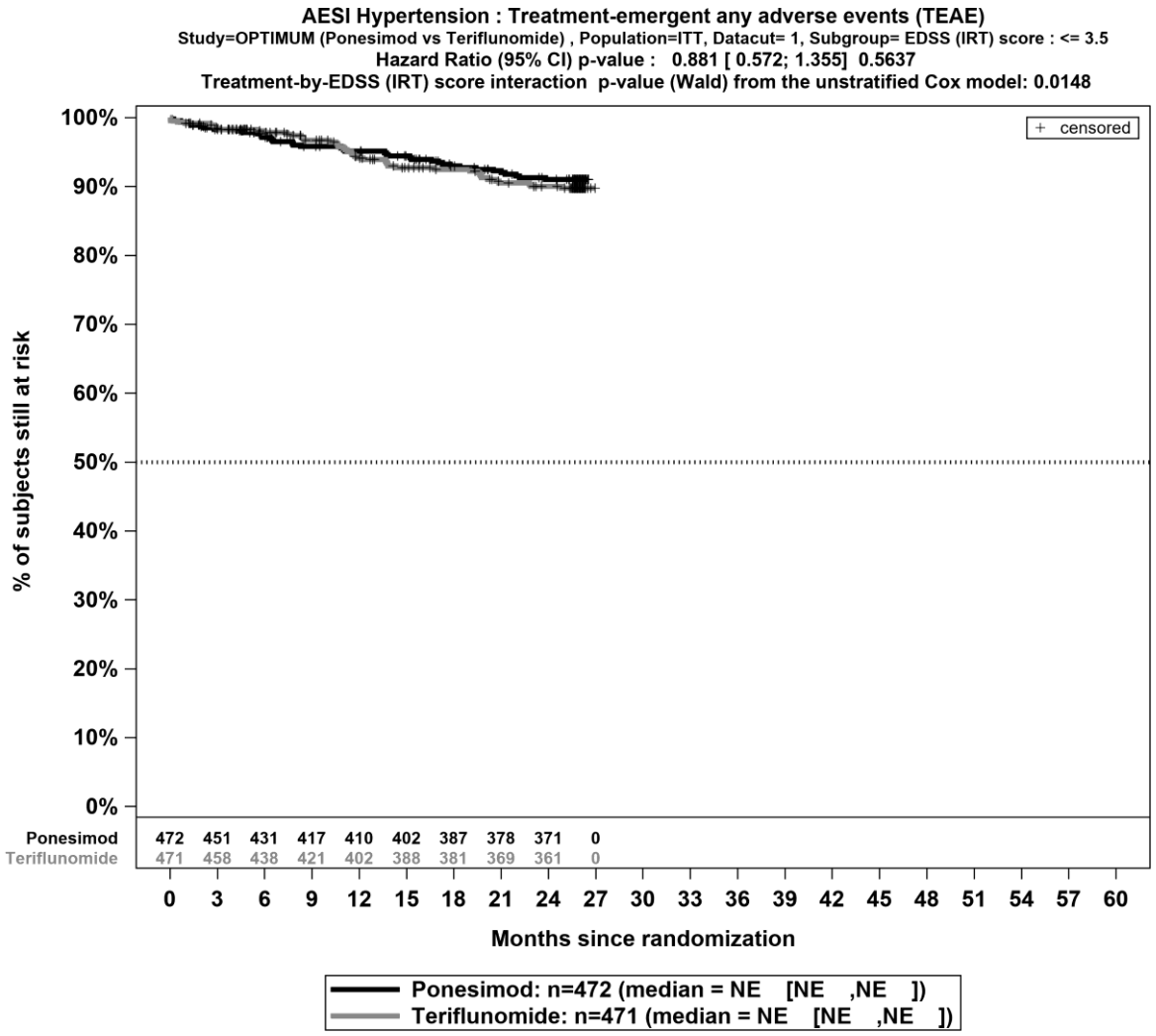


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Hypertonie* für die *Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline (≥ 3,5),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

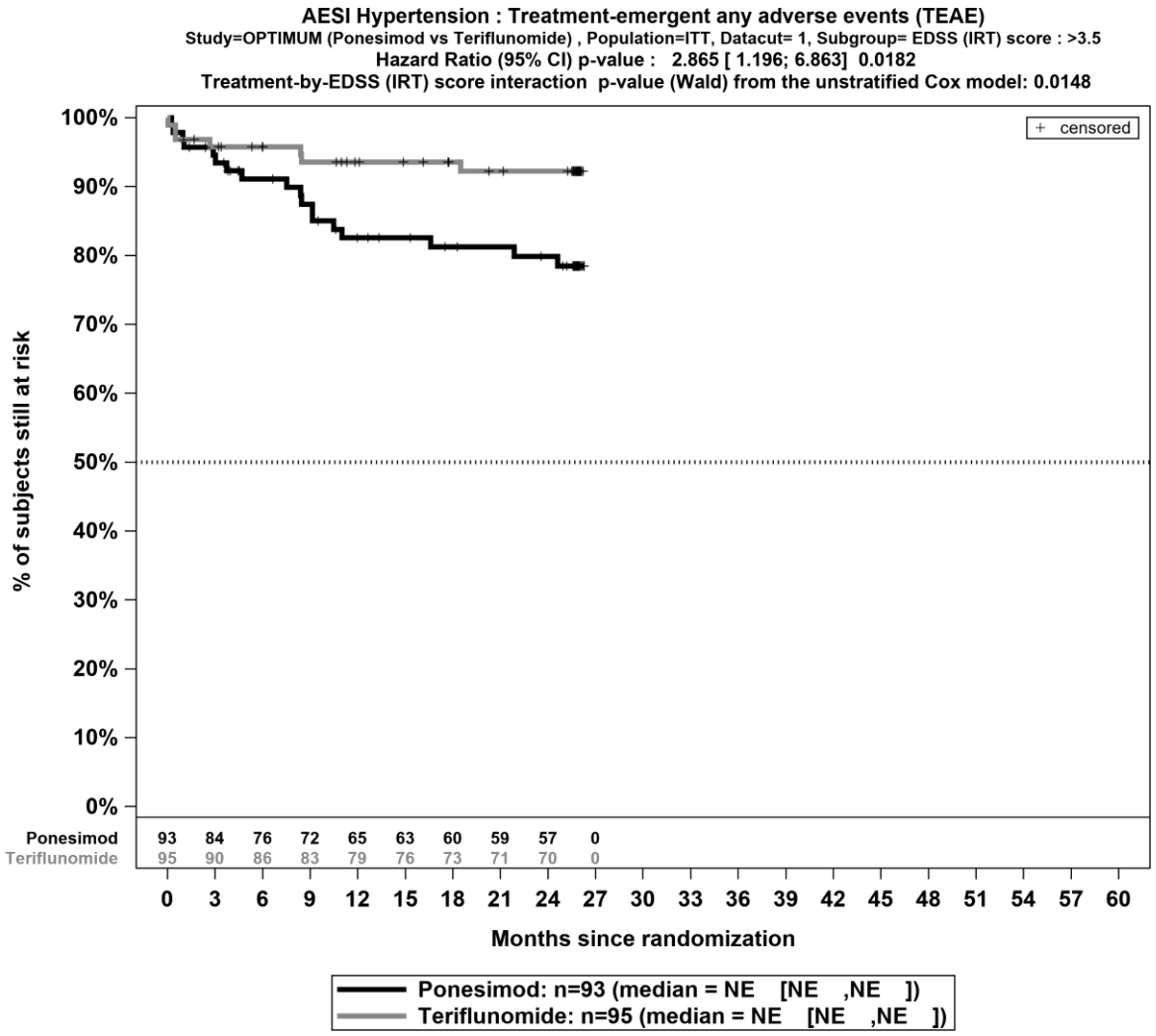


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier Kurve für jegliche *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Hypertonie* für die *Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline (>3,5),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

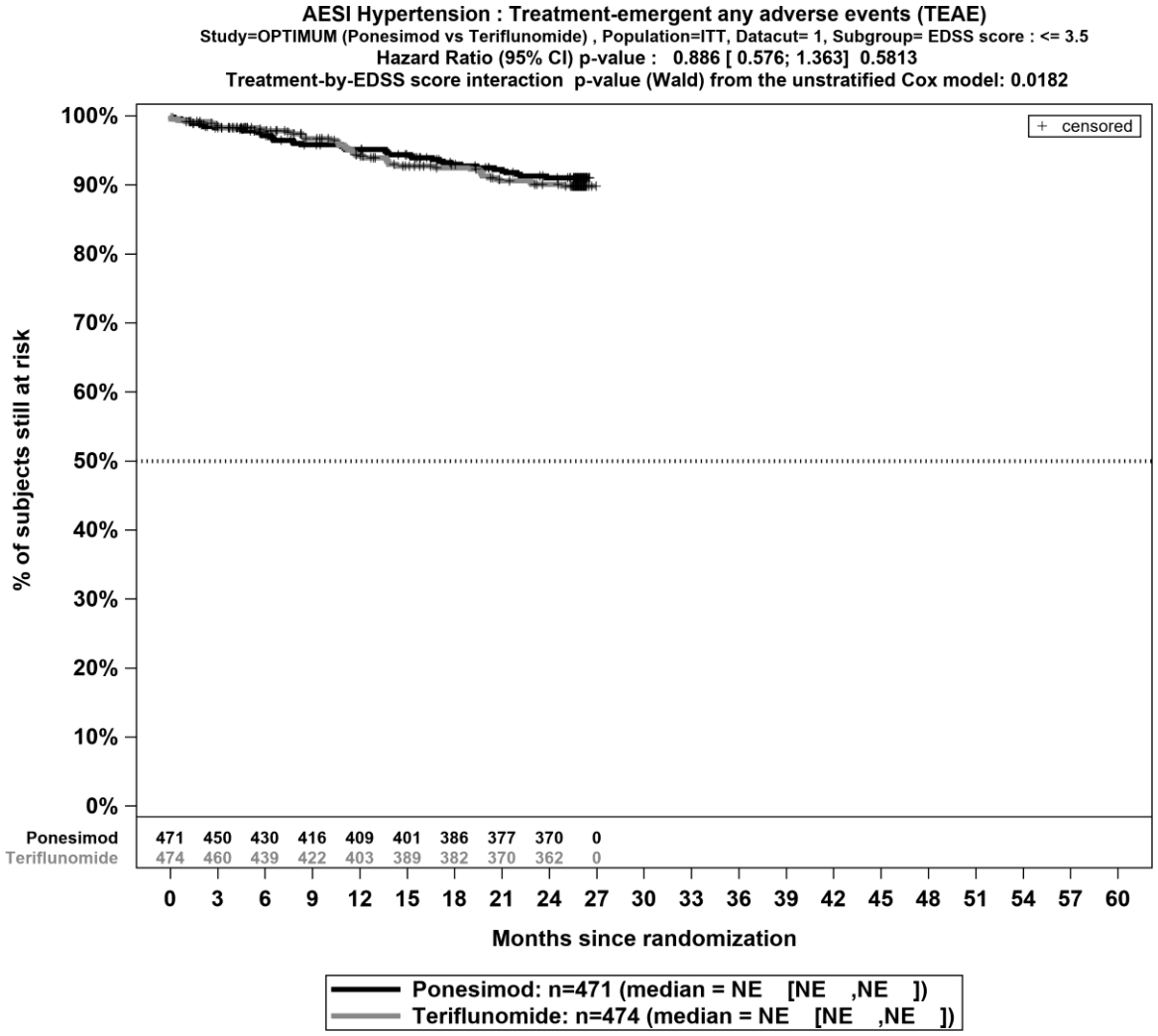


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier Kurve für jegliche *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Hypertonie* für die *Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≥ 3,5),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

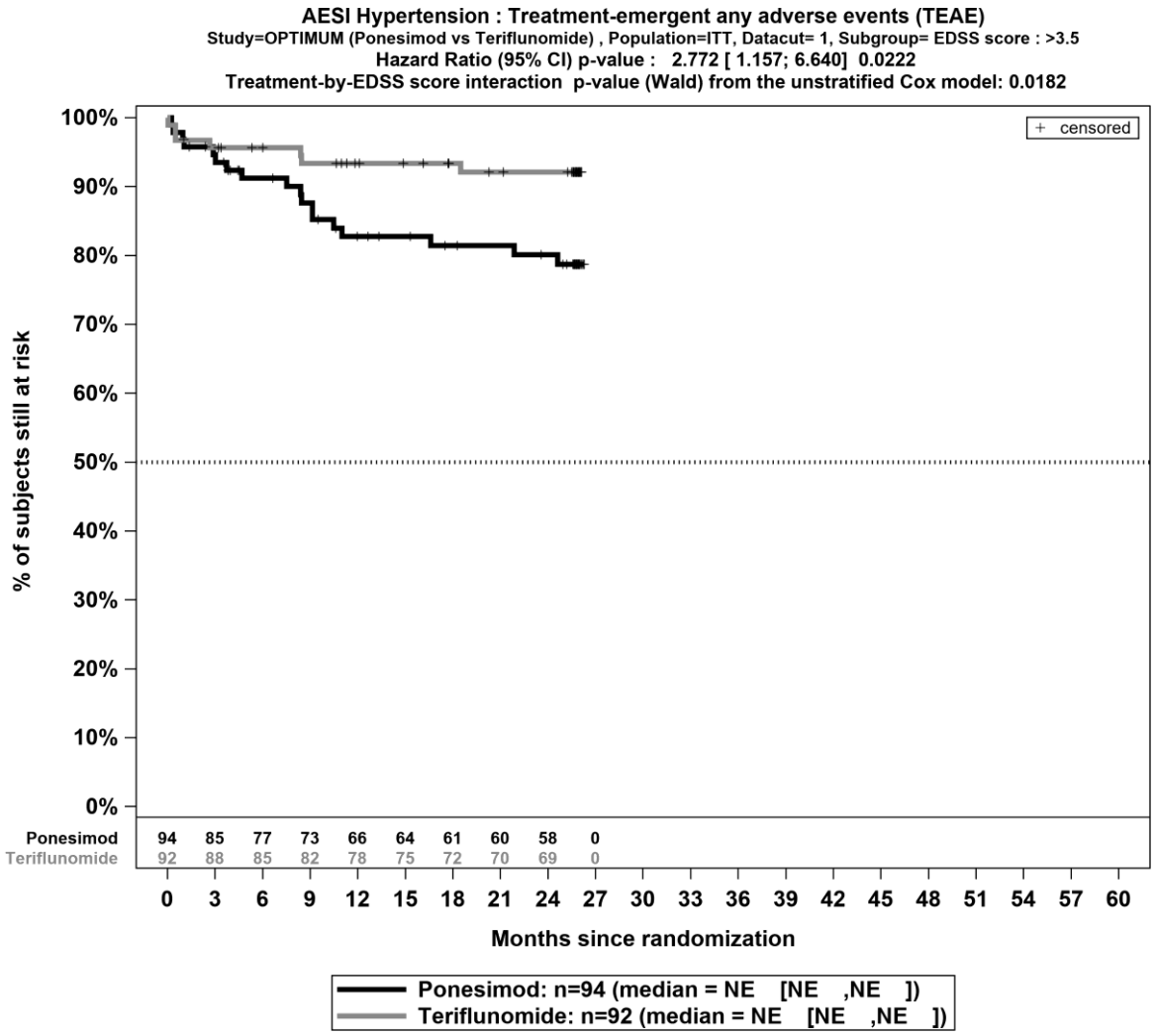


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier Kurve für jegliche *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Hypertonie* für die *Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (> 3,5)*, OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

Tabelle 4-127: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	68/226 (30,1%)	NA [NA; NA]	31/256 (12,1%)	NA [NA; NA]	3,12 [1,95; 5,00] p<0,0001	2,48 [1,69; 3,65] p<0,0001	18,00% [10,80%; 25,20%] p<0,0001	2,75 [1,79; 4,20] p<0,0001
Nein	77/339 (22,7%)	NA [NA; NA]	51/308 (16,6%)	NA [NA; NA]	1,48 [1,00; 2,19] p=0,0498	1,37 [1,00; 1,89] p=0,0517	6,20% [0,10%; 12,20%] p=0,0477	1,48 [1,04; 2,10] p=0,0306
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	144/550 (26,2%)	NA [NA; NA]	78/552 (14,1%)	NA [NA; NA]	2,15 [1,59; 2,93] p<0,0001	1,85 [1,45; 2,38] p<0,0001	12,10% [7,40%; 16,70%] p<0,0001	2,02 [1,54; 2,67] p<0,0001
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	4/14 (28,6%)	NA [11,17; NA]	0,18 [0,02; 1,85] p=0,1252	0,23 [0,03; 1,84] p=0,1675	-21,90% [-48,70%; 4,90%] p=0,1094	0,24 [0,03; 2,17] p=0,2056

a: Safety-Population

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode

c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode

d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: Gd: Gadolinium; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse in der Analyse der Subgruppe Gd+ T1-Läsionen zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0339. In der Kategorie Ja zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 2,75 [1,79; 4,20]; p < 0,0001). In der Kategorie Nein zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,48 [1,04; 2,10]; p = 0,0306). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose – OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse in der Analyse der Subgruppe Subtyp der Multiplen Sklerose ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0348. In der Kategorie Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 2,02 [1,54; 2,67]; p < 0,0001). In der Kategorie Sekundär-progrediente Multiple Sklerose zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,24 [0,03; 2,17]; p = 0,2056). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

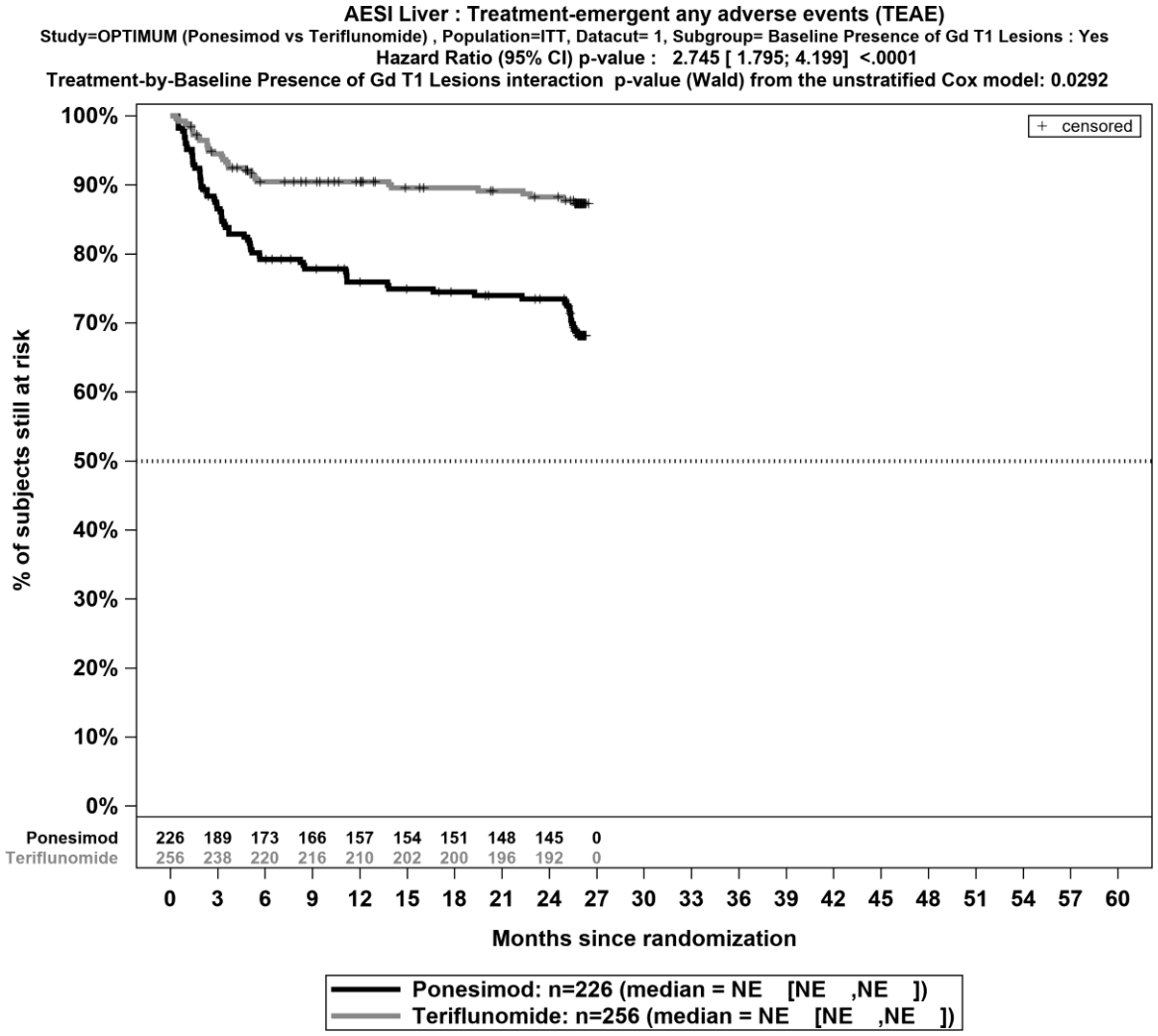


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Leber und Gallenerkrankungen* für die *Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline (ja)*, OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

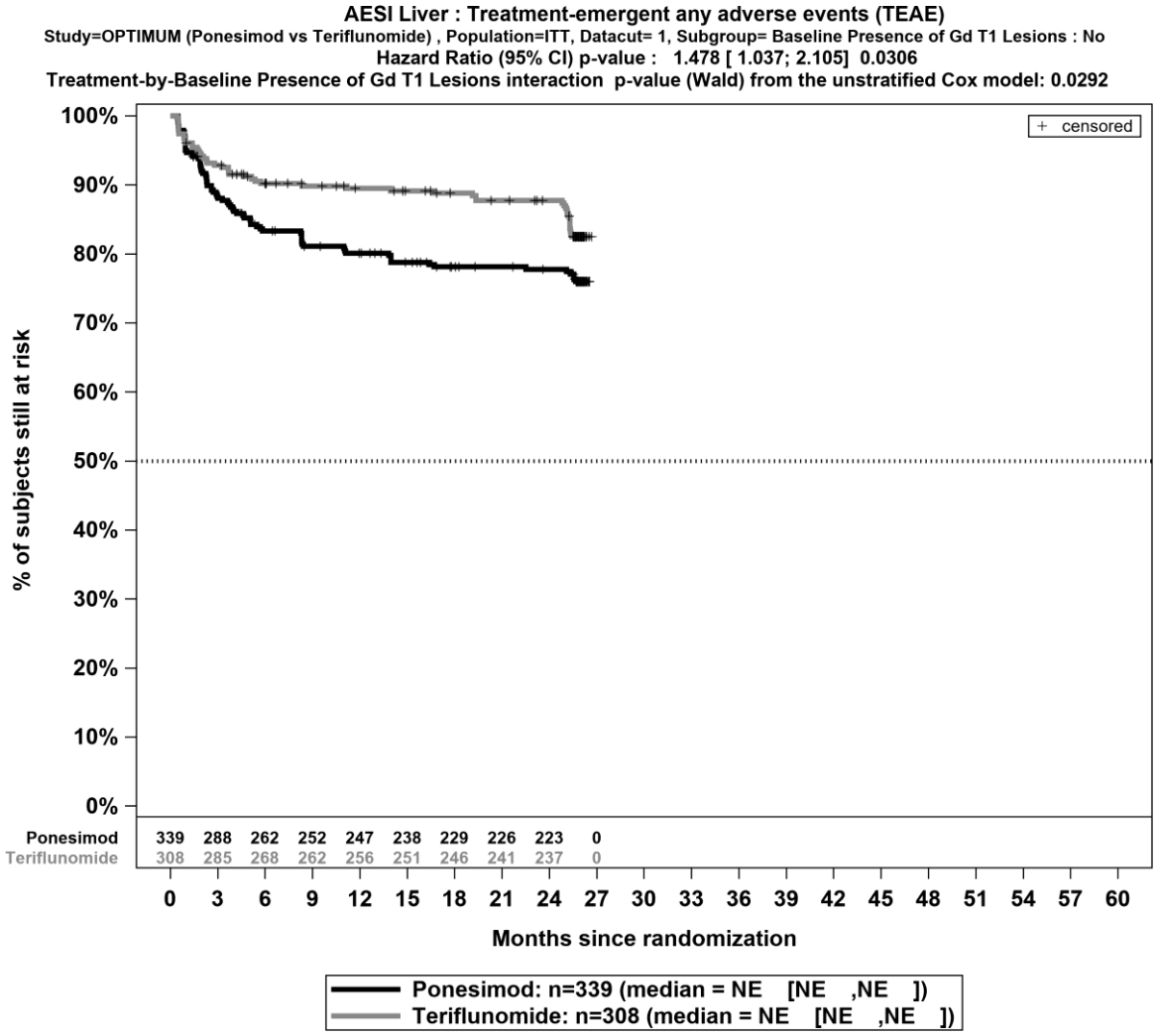


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Leber und Gallenerkrankungen* für die *Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline (nein)*, OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

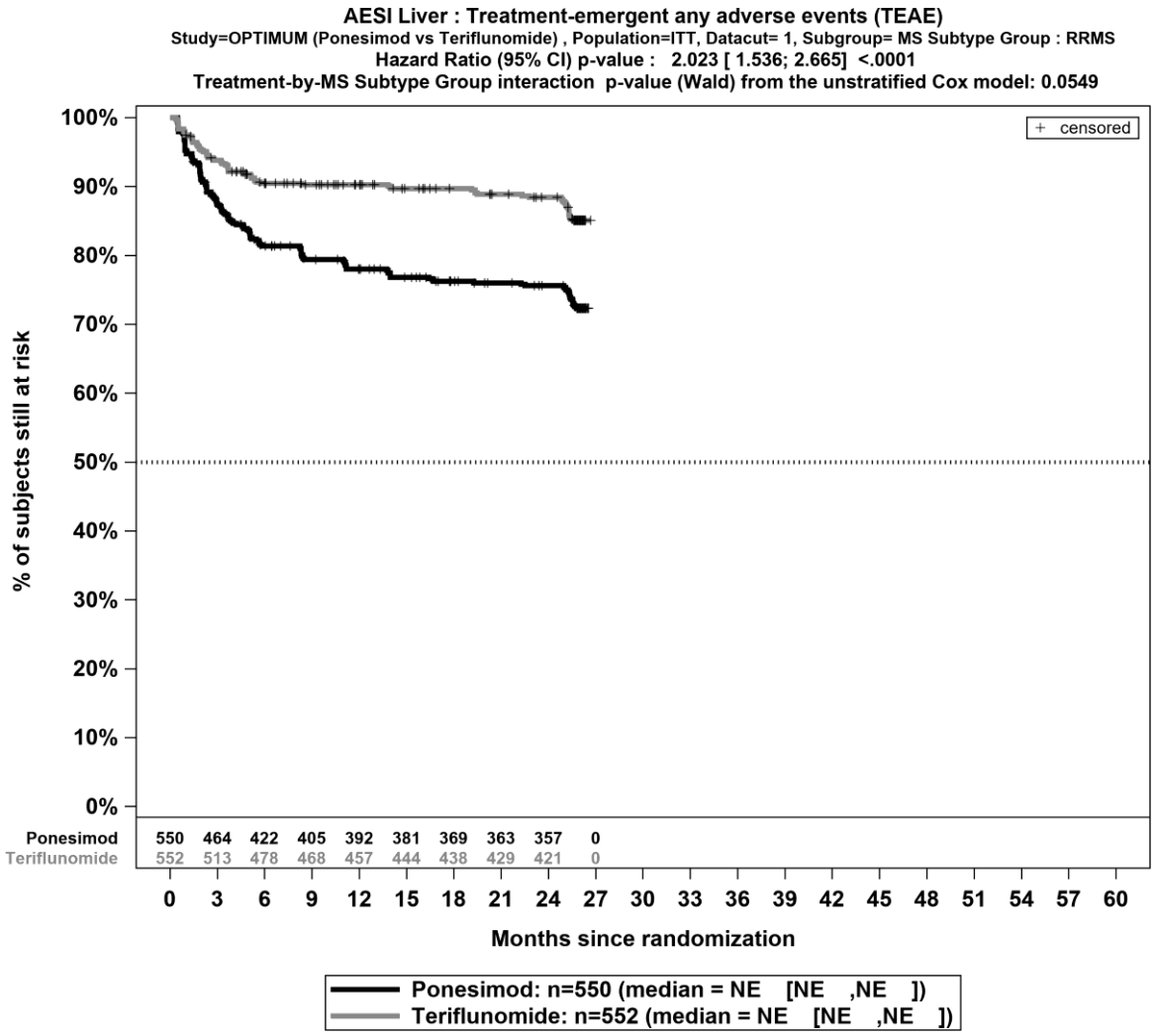


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Leber und Gallenerkrankungen* für die *Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose (RRMS)*, OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

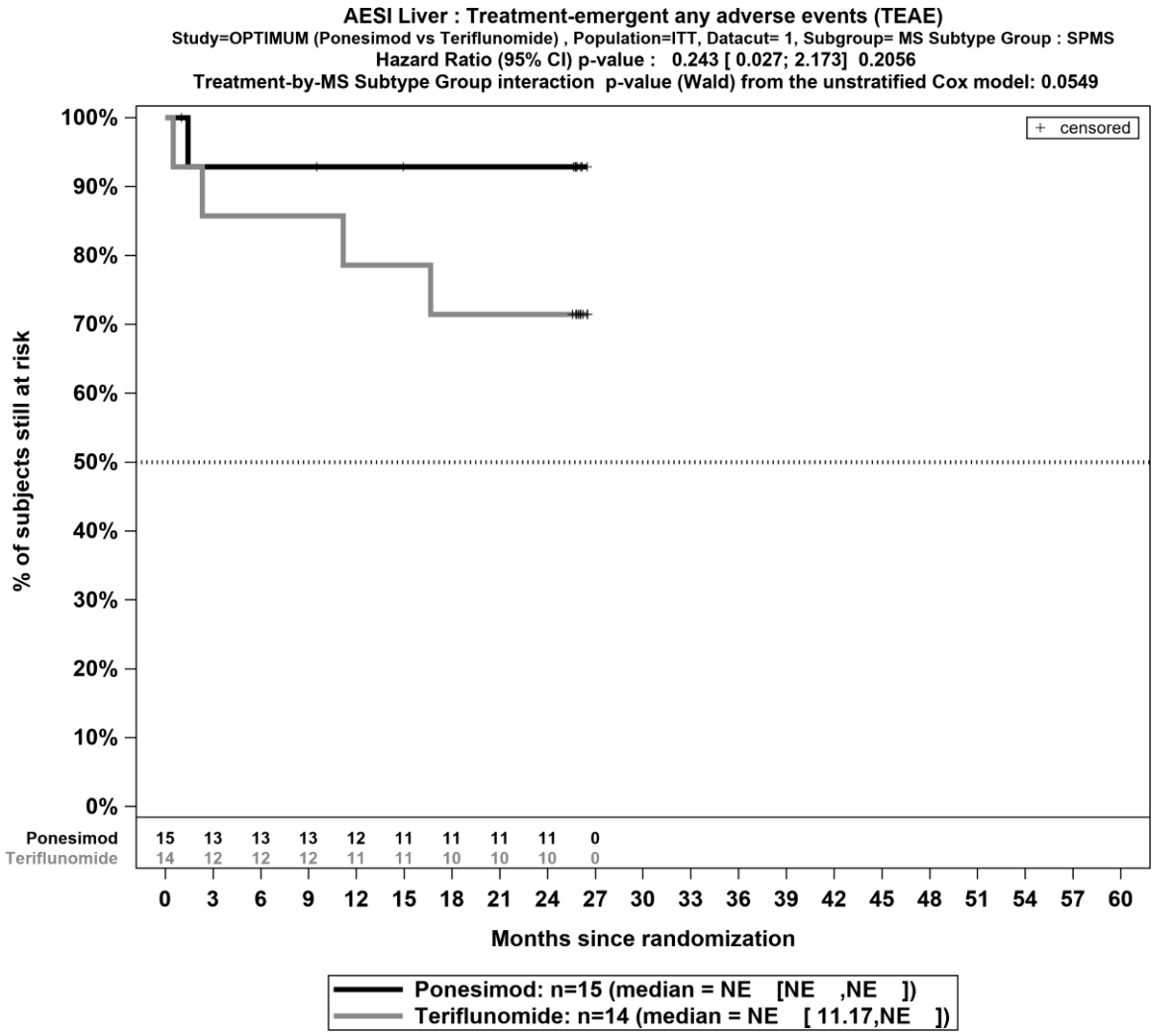


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Leber und Gallenerkrankungen* für die *Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose (SPMS),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

Tabelle 4-128: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	**Ponesimod**		**Teriflunomid**		**Ponesimod vs. Teriflunomid**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	12/434 (2,8%)	NA [NA; NA]	6/419 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,73; 5,26] p=0,1759	1,93 [0,73; 5,10] p=0,1840	1,30% [-0,60%; 3,20%] p=0,1728	1,97 [0,74; 5,24] p=0,1760
≥ 2	1/131 (0,8%)	NA [NA; NA]	5/147 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,03; 1,90] p=0,1315	0,22 [0,03; 1,90] p=0,1700	-2,60% [-5,90%; 0,60%] p=0,1158	0,22 [0,03; 1,90] p=0,1697

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening - OPTIMUM:

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0421. In der Kategorie ≤ 1 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,97 [0,74; 5,24]; p = 0,1760). In der Kategorie ≥ 2 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,22 [0,03; 1,90]; p = 0,1697). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

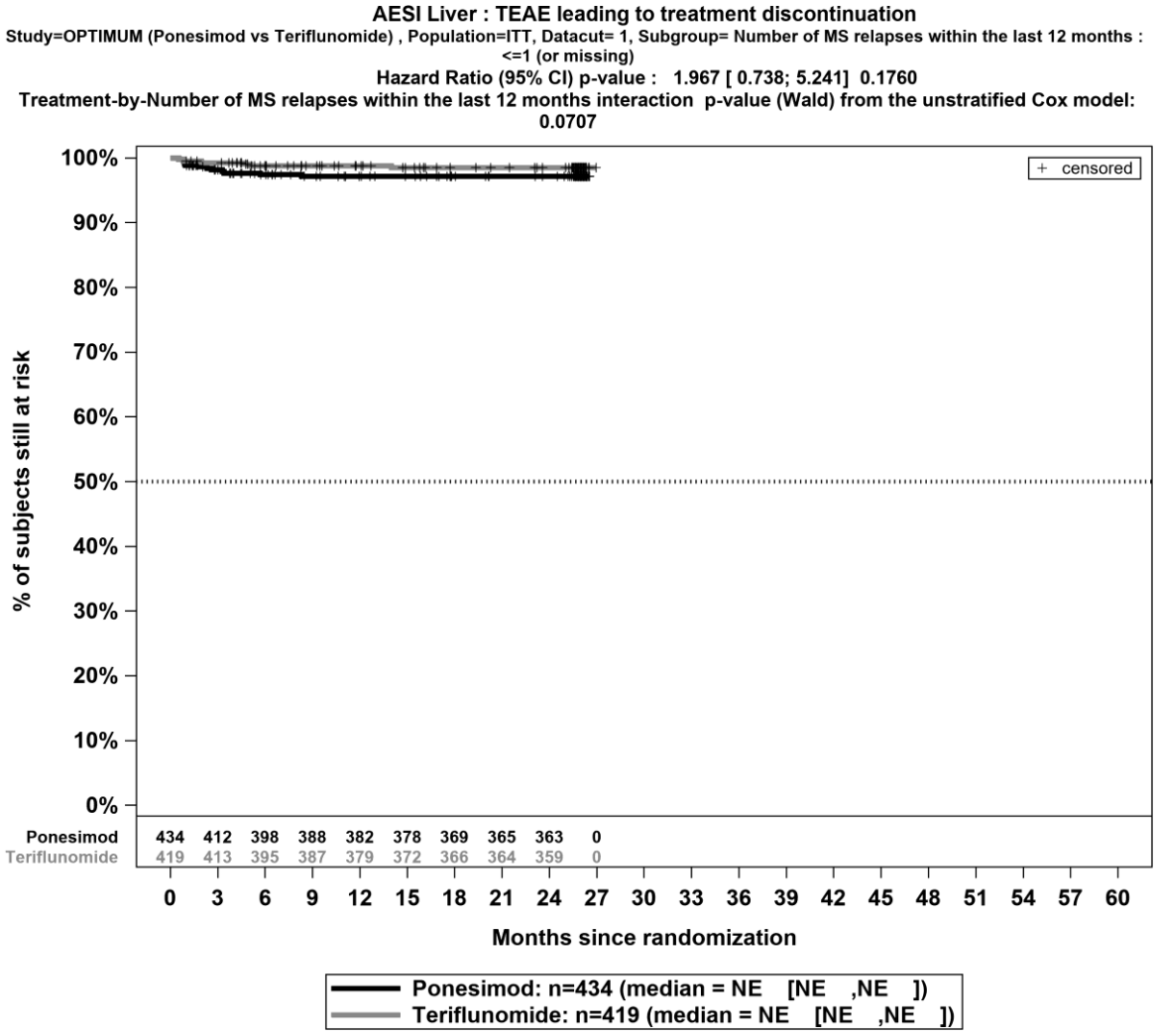


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Therapieabbruch führen – Leber und Gallenerkrankungen* für die *Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening (≤ 1),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

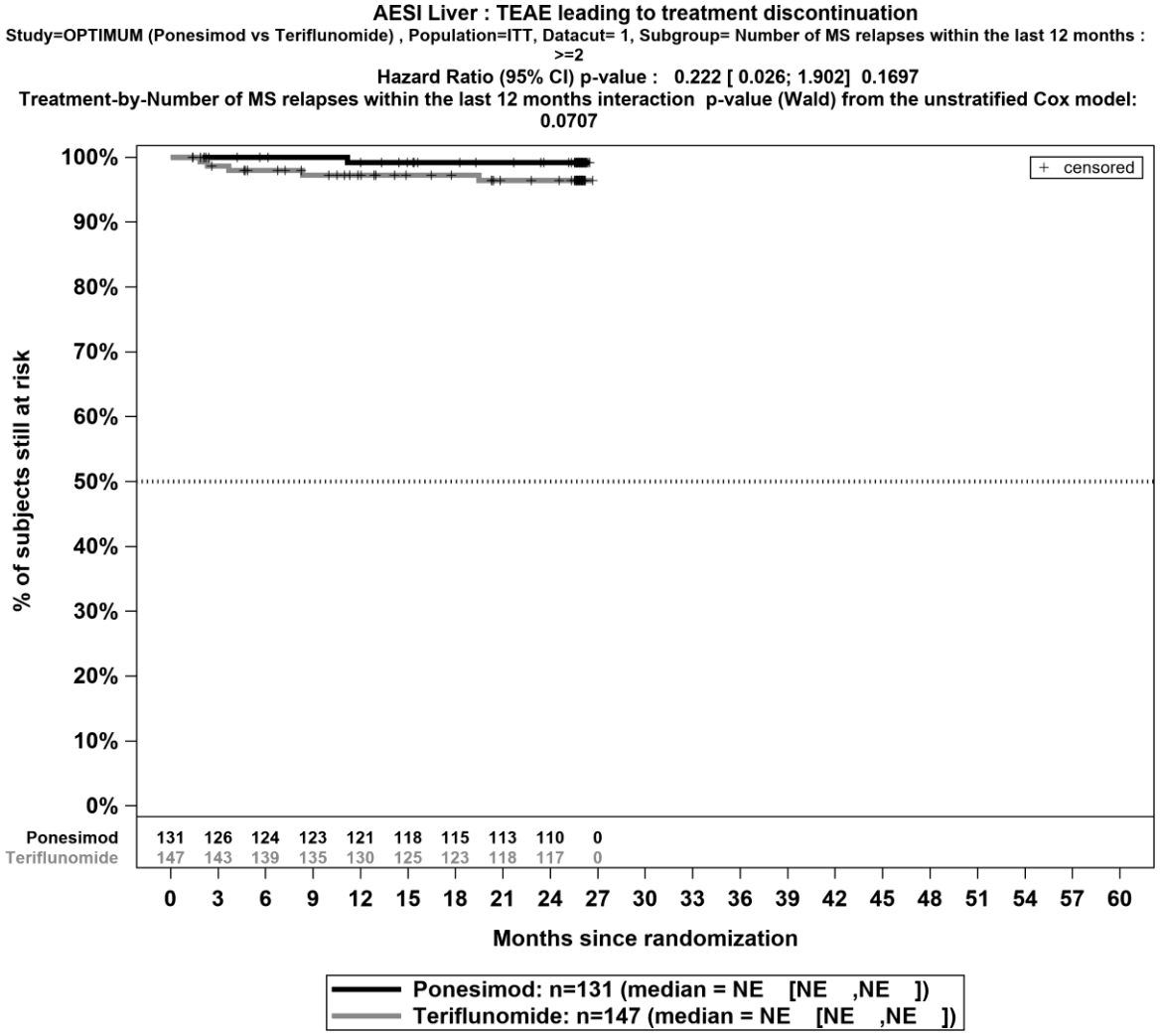


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Leber und Gallenerkrankungen* für die *Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening (* ≥ 2*)*, OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

Tabelle 4-129: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	16/202 (7,9%)	NA [NA; NA]	1/194 (0,5%)	NA [NA; NA]	16,60 [2,18; 126,45] p=0,0003	15,37 [2,06; 114,76] p=0,0077	7,40% [3,50%; 11,30%] p=0,0002	15,84 [2,10; 119,39] p=0,0073
Weiblich	29/363 (8,0%)	NA [NA; NA]	14/372 (3,8%)	NA [NA; NA]	2,22 [1,15; 4,28] p=0,0147	2,12 [1,14; 3,95] p=0,0176	4,20% [0,80%; 7,60%] p=0,0147	2,22 [1,17; 4,20] p=0,0144
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	26/226 (11,5%)	NA [NA; NA]	4/256 (1,6%)	NA [NA; NA]	8,19 [2,81; 23,85] p<0,0001	7,36 [2,61; 20,78] p=0,0002	9,90% [5,50%; 14,40%] p<0,0001	7,76 [2,71; 22,22] p=0,0001
Nein	19/339 (5,6%)	NA [NA; NA]	11/308 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,75; 3,42] p=0,2197	1,57 [0,76; 3,25] p=0,2240	2,00% [-1,20%; 5,20%] p=0,2141	1,63 [0,78; 3,42] p=0,1983

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: Gd: Gadolinium; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: Not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0227. In der Kategorie Männlich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 15,84 [2,10; 119,39]; p = 0,0073). In der Kategorie Weiblich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 2,22 [1,17; 4,20]; p = 0,0144). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline – OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse in der Analyse der Subgruppe Gd+ T1-Läsionen zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0130. In der Kategorie Ja zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 7,76 [2,71; 22,22]; p = 0,0001). In der Kategorie Nein zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,63 [0,78; 3,42]; p = 0,1983). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

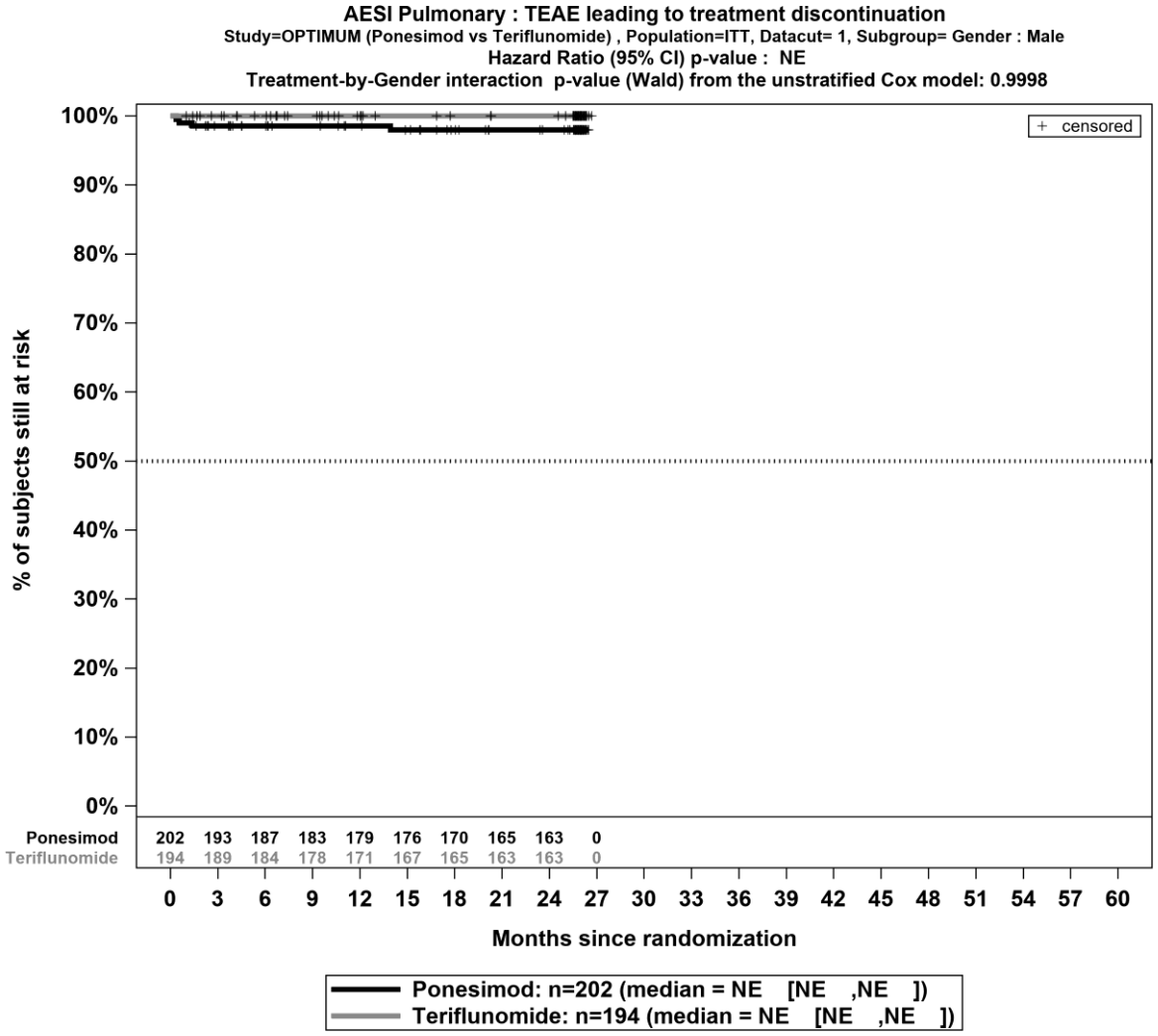


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Lungenerkrankungen* für die *Subgruppe: Geschlecht (*männlich), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

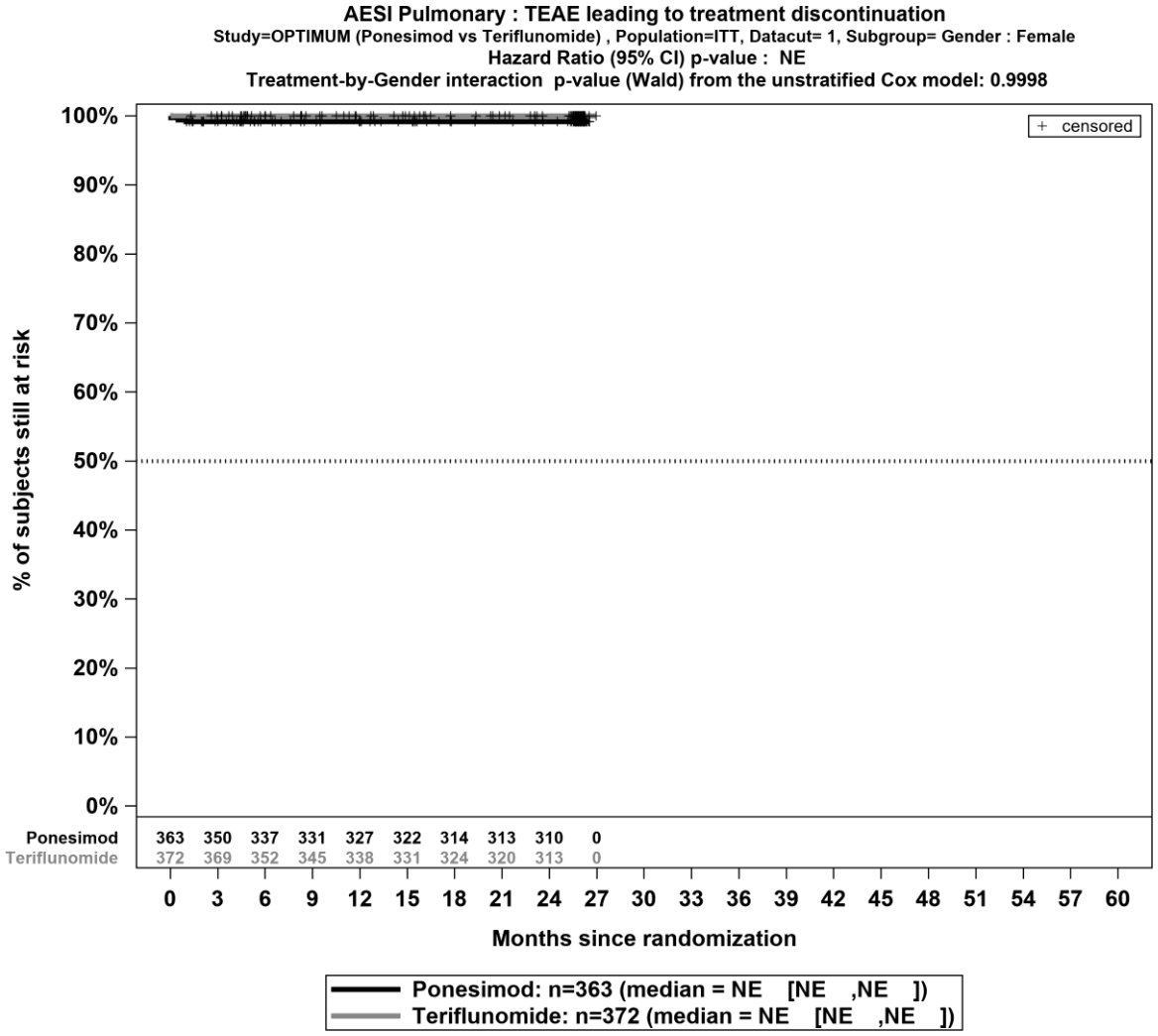


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Lungenerkrankungen* für die *Subgruppe: Geschlecht (*weiblich), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

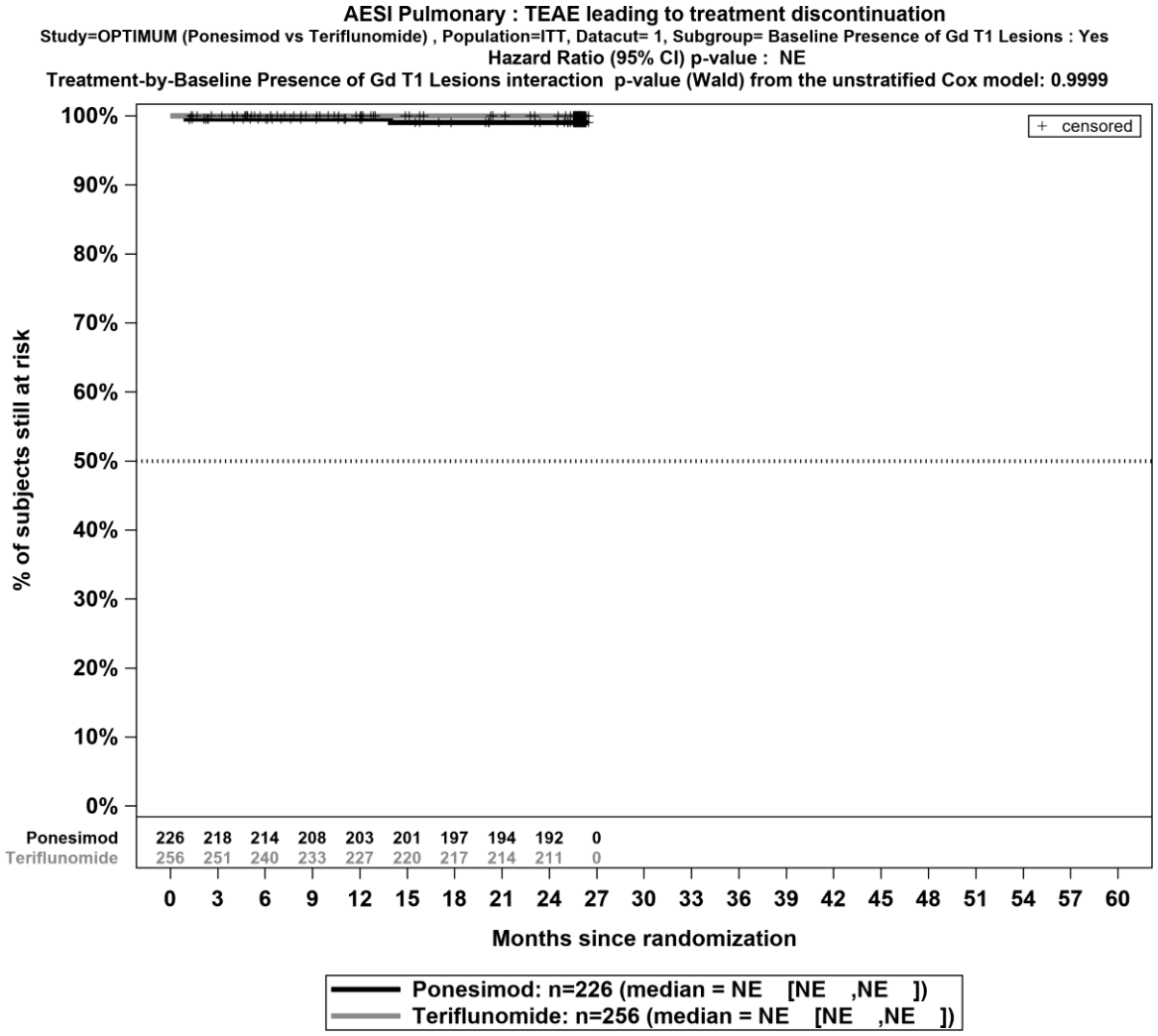


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Lungenerkrankungen* für die *Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline (*ja), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

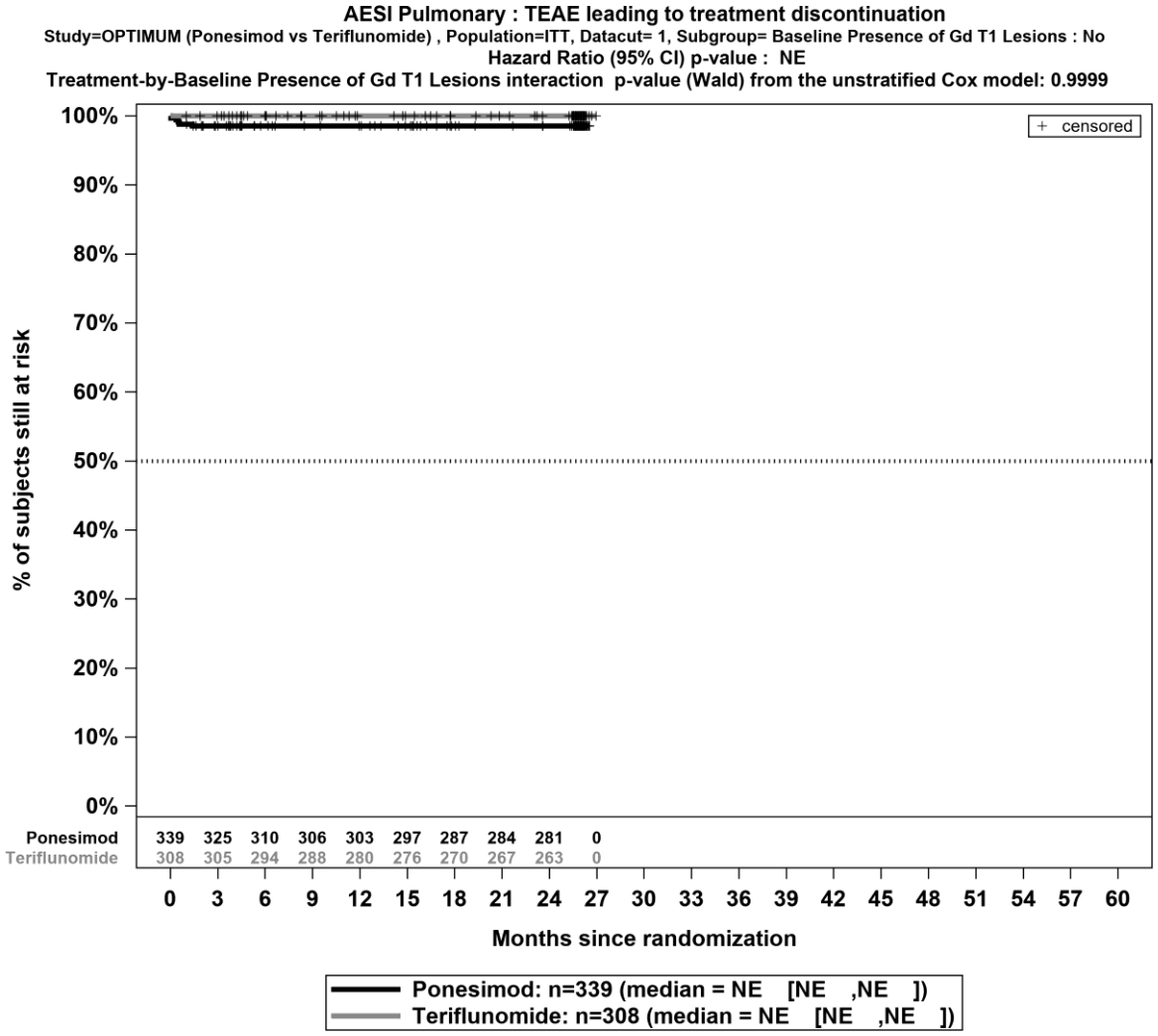


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Lungenerkrankungen* für die *Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline (*nein), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

Tabelle 4-130: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	10/233 (4,3%)	NA [NA; NA]	4/239 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,63 [0,81; 8,52] p=0,0940	2,56 [0,82; 8,06] p=0,1071	2,60% [-0,50%; 5,70%] p=0,0945	2,60 [0,82; 8,30] p=0,1060
EU-Länder und Großbritannien	14/288 (4,9%)	NA [NA; NA]	23/284 (8,1%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,29; 1,15] p=0,1158	0,60 [0,32; 1,14] p=0,1202	-3,20% [-7,30%; 0,80%] p=0,1153	0,60 [0,31; 1,16] p=0,1269
Nordamerika	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	4,15 [0,19; 90,65] NA	3,91 [0,20; 77,76] NA	6,50% [-2,20%; 15,10%] p=0,1437	NA [NA; NA] NA
Andere Länder	1/13 (7,7%)	NA [NA; NA]	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]	4,68 [0,18; 124,19] NA	4,29 [0,19; 97,73] NA	7,70% [-6,80%; 22,20%] p=0,2979	NA [NA; NA] NA

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: Not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geographische Region - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse in der Analyse der Subgruppe Geographische Region ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0262. In der Kategorie Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 2,60 [0,82; 8,30]; p = 0,1060). In der Kategorie EU-Länder und Großbritannien zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,60 [0,31; 1,16]; p = 0,1269). In der Kategorie Nordamerika ist das Hazard Ratio nicht berechenbar. In der Kategorie Andere Länder ist das Hazard Ratio nicht berechenbar. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

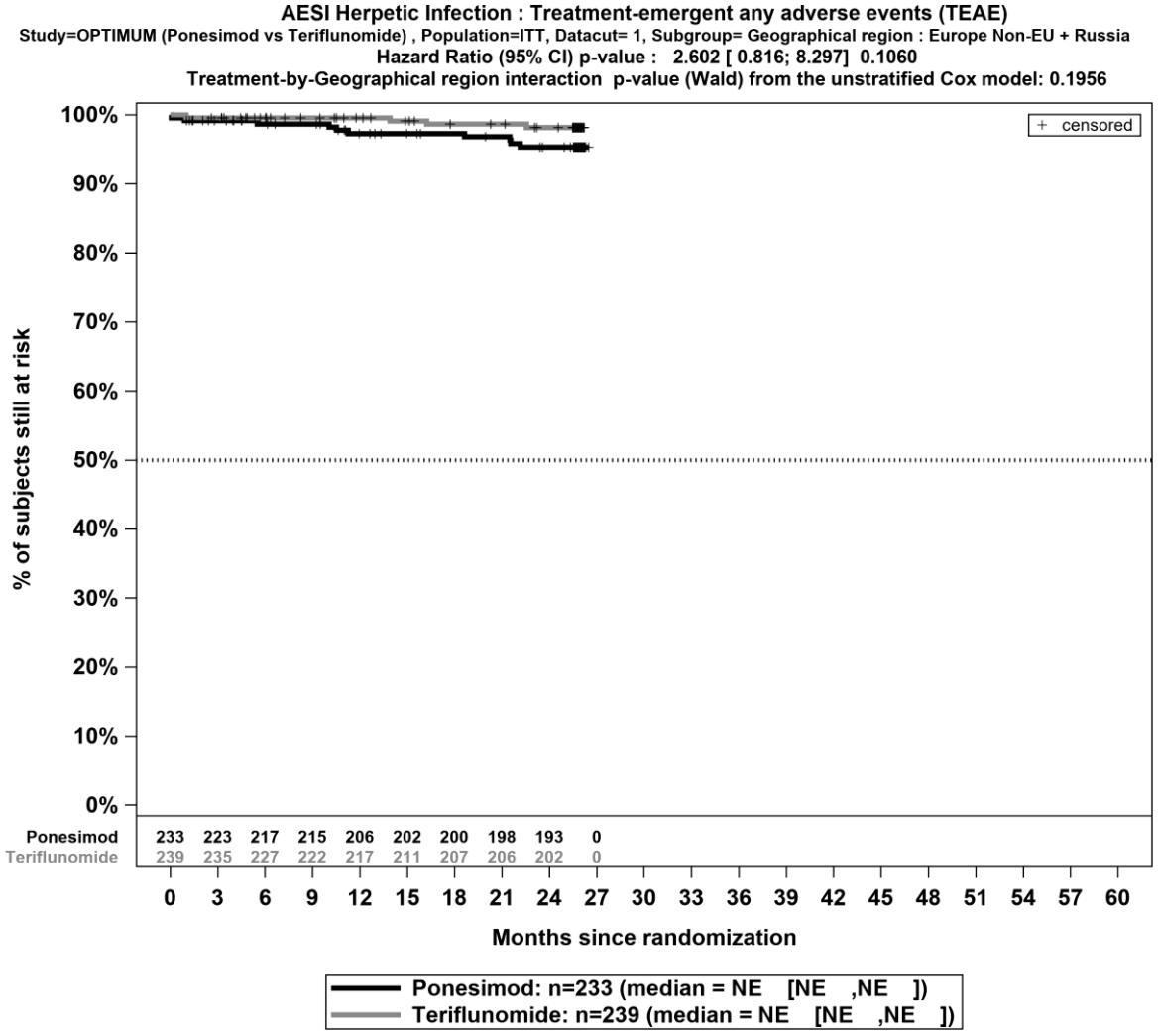


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Herpes-Infektionen* für die *Subgruppe: Geographische Region (Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland),* OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

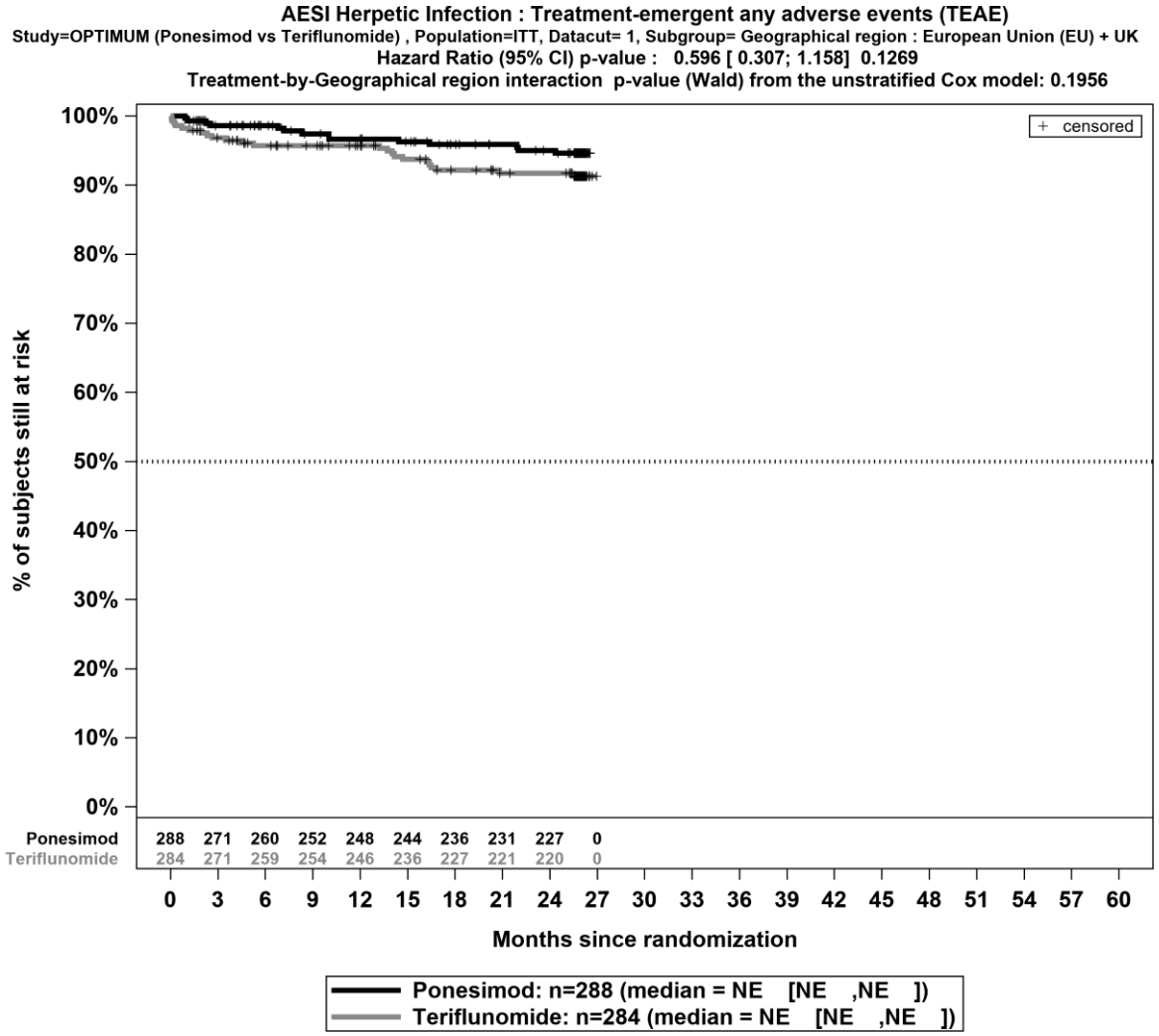


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Herpes-Infektionen* für die *Subgruppe: Geographische Region (EU-Länder und Großbritannien)*, OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

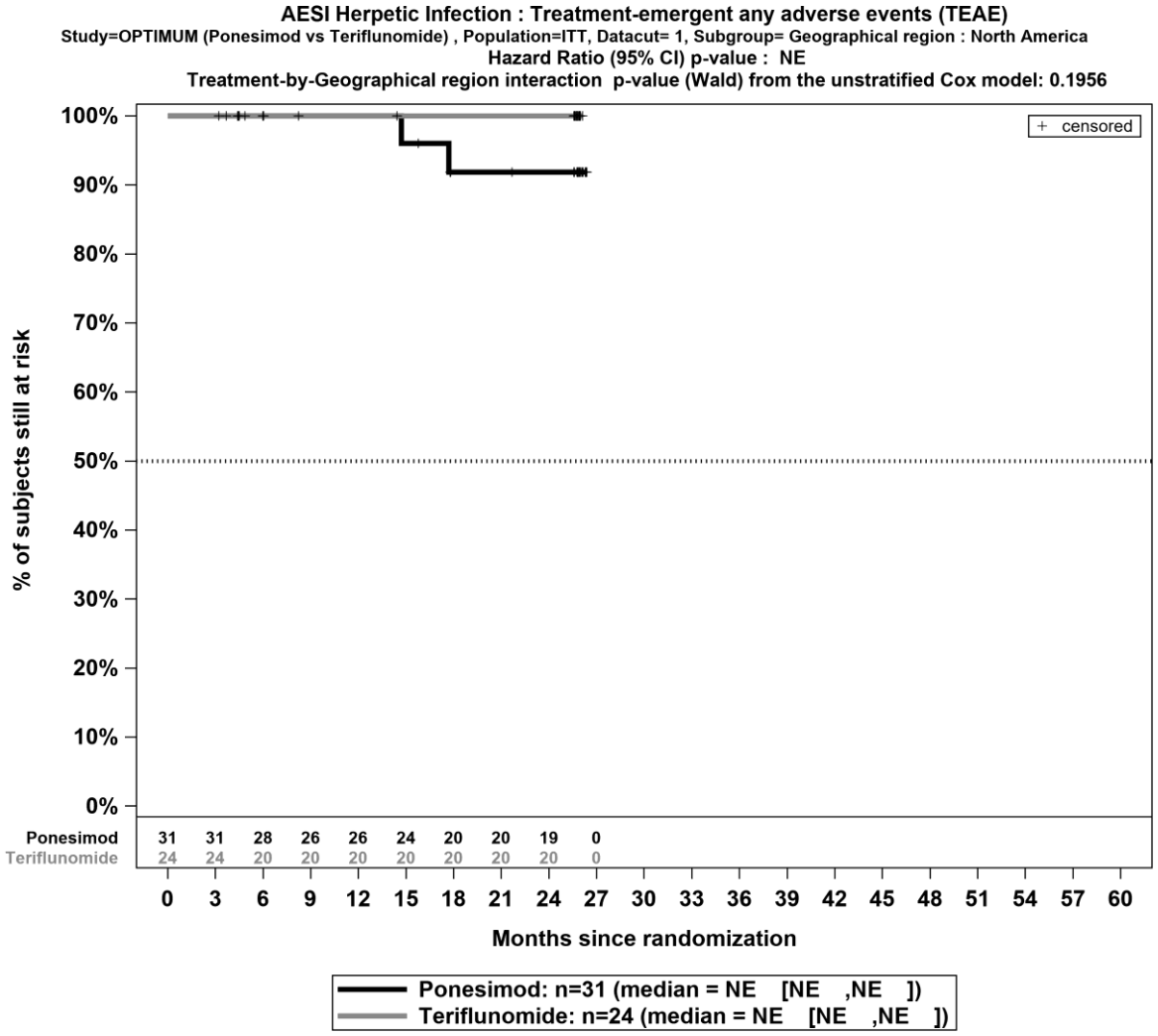


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Herpes-Infektionen* für die *Subgruppe: Geographische Region (Nordamerika)*, OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

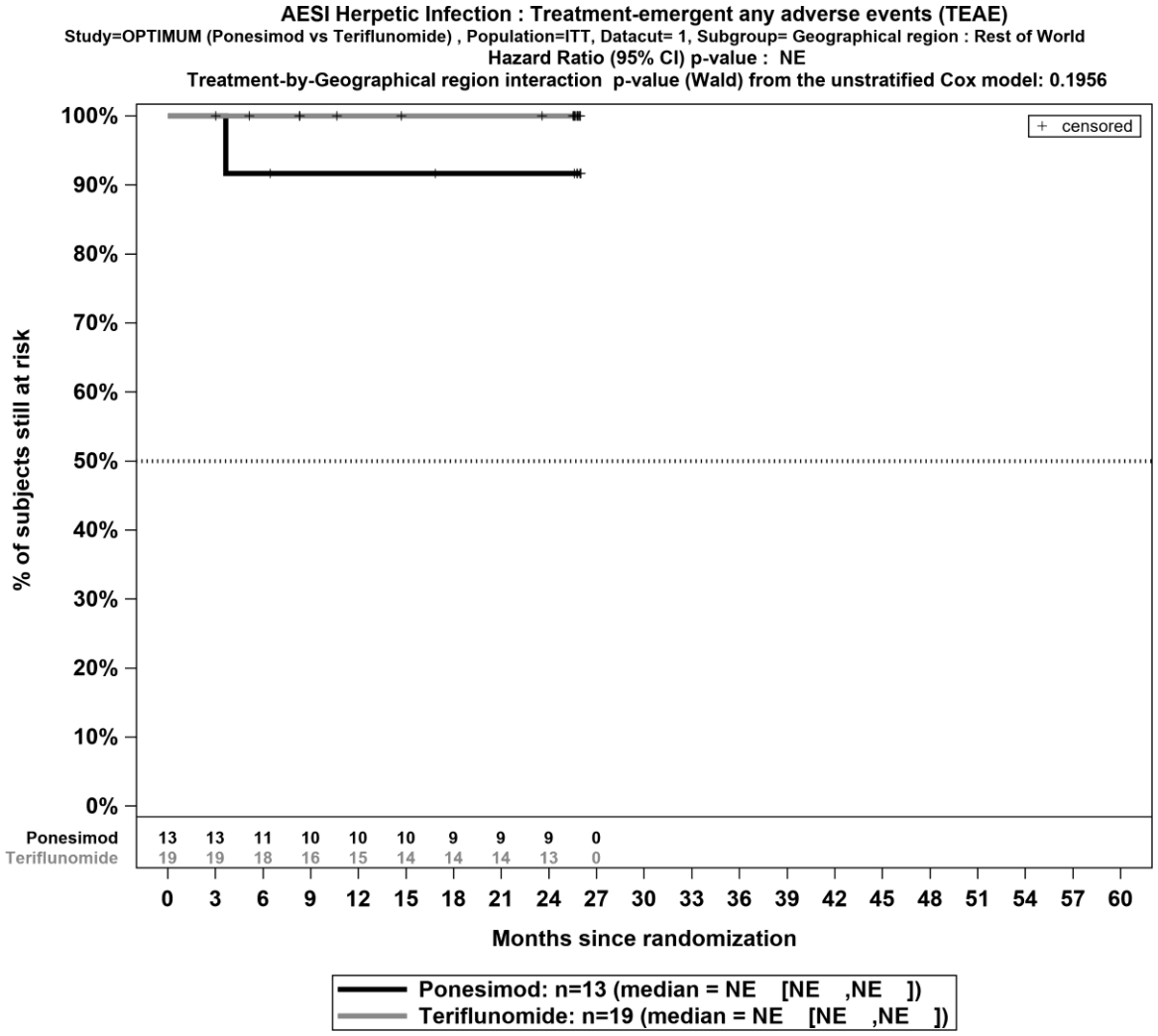


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Herpes-Infektionen* für die *Subgruppe: Geographische Region (andere Länder)*, OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

Tabelle 4-131: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	**Ponesimod**		**Teriflunomid**		**Ponesimod vs. Teriflunomid**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate)** [b]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)** [a]	**Median [95%-KI] (Monate)** [b]	**OR [95%-KI] p-Wert** [c]	**RR [95%-KI] p-Wert** [c]	**RD [95%-KI] p-Wert** [c]	**HR [95%-KI] p-Wert** [d]
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	8/204 (3,9%)	NA [NA; NA]	1/194 (0,5%)	NA [NA; NA]	7,88 [0,98; 63,58] p=0,0225	7,61 [0,96; 60,26] p=0,0546	3,40% [0,60%; 6,30%] p=0,0191	NA [NA; NA] p=NA
Weiblich	8/363 (2,2%)	NA [NA; NA]	15/372 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,23; 1,28] p=0,1549	0,55 [0,23; 1,27] p=0,1615	-1,80% [-4,30%; 0,70%] p=0,1526	NA [NA; NA] p=NA

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not avialable; OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken; Subgruppe: Geschlecht - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0046. In der Kategorie Männlich zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 7,88 [0,98; 63,58]; p = 0,0225). In der Kategorie Weiblich zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 0,54 [0,23; 1,28]; p = 0,1549). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-132: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	8/204 (3,9%)	NA [NA; NA]	2/194 (1,0%)	NA [NA; NA]	3,92 [0,82; 18,69] p=0,0658	3,80 [0,82; 17,69] p=0,0884	2,90% [-0,10%; 5,90%] p=0,0606	NA [NA; NA] p=NA
Weiblich	8/363 (2,2%)	NA [NA; NA]	17/372 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,20; 1,10] p=0,0771	0,48 [0,21; 1,10] p=0,0842	-2,40% [-5,00%; 0,20%] p=0,0750	NA [NA; NA] p=NA
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	15/473 (3,2%)	NA [NA; NA]	13/471 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,54; 2,45] p=0,7098	1,15 [0,55; 2,39] p=0,7099	0,40% [-1,80%; 2,60%] p=0,7096	NA [NA; NA] p=NA
> 3,5	1/94 (1,1%)	NA [NA; NA]	6/95 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,16 [0,02; 1,35] p=0,0566	0,17 [0,02; 1,37] p=0,0961	-5,30% [-10,60%; 0,10%] p=0,0527	NA [NA; NA] p=NA
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	15/472 (3,2%)	NA [NA; NA]	13/474 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,55; 2,47] p=0,6930	1,16 [0,56; 2,41] p=0,6931	0,40% [-1,70%; 2,60%] p=0,6928	NA [NA; NA] p=NA
> 3,5	1/95 (1,1%)	NA [NA; NA]	6/92 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,15 [0,02; 1,29] p=0,0495	0,16 [0,02; 1,31] p=0,0883	-5,50% [-10,90%; 0,00%] p=0,0491	NA [NA; NA] p=NA

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	3/243 (1,2%)	NA [NA; NA]	10/245 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,08; 1,08] p=0,0511	0,30 [0,08; 1,09] p=0,0667	-2,80% [-5,70%; 0,00%] p=0,0494	NA [NA; NA] p=NA
Nein	13/324 (4,0%)	NA [NA; NA]	9/321 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,61; 3,44] p=0,3982	1,43 [0,62; 3,30] p=0,4006	1,20% [-1,60%; 4,00%] p=0,3972	NA [NA; NA] p=NA
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	6/226 (2,7%)	NA [NA; NA]	2/256 (0,8%)	NA [NA; NA]	3,46 [0,69; 17,34] p=0,1085	3,40 [0,69; 16,67] p=0,1316	1,90% [-0,50%; 4,20%] p=0,1192	NA [NA; NA] p=NA
Nein	10/341 (2,9%)	NA [NA; NA]	17/308 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,23; 1,15] p=0,0996	0,53 [0,25; 1,14] p=0,1055	-2,60% [-5,70%; 0,50%] p=0,1037	NA [NA; NA] p=NA

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; HR: Hazard Ratio; IRT: item response theory; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: Geschlecht - OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0102. In der Kategorie Männlich zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 3,92 [0,82; 18,69]; p = 0,0658). In der Kategorie Weiblich zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 0,47 [0,20; 1,10]; p = 0,0771). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline – OPTIMUM:
In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen in der Analyse der Subgruppe EDSS (IRT)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0479. In der Kategorie ≤ 3,5 zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 1,15 [0,54; 2,45]; p = 0,7098). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 0,16 [0,02; 1,35]; p = 0,0566). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline – OPTIMUM:

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen in der Analyse der Subgruppe EDSS (eCRF)-Score zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0416. In der Kategorie ≤ 3,5 zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 1,16 [0,55; 2,47]; p = 0,6930). In der Kategorie > 3,5 zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 0,15 [0,02; 1,29]; p = 0,0495). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose – OPTIMUM:

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen in der Analyse der Subgruppe vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0346. In der Kategorie Ja zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 0,29 [0,08; 1,08]; p = 0,0511). In der Kategorie Nein zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 1,45 [0,61; 3,44]; p = 0,3982). Die

Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline – OPTIMUM:

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen in der Analyse der Subgruppe Gd+ T1-Läsionen zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0261. In der Kategorie Ja zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 3,46 [0,69; 17,34]; p = 0,1085). In der Kategorie Nein zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR: 0,52 [0,23; 1,15]; p = 0,0996). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.10.1 Signifikante – SOC

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	23/202 (11,4%)	NA [NA; NA]	28/194 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,42; 1,38] p=0,3661	0,79 [0,47; 1,32] p=0,3670	-3,00% [-9,70%; 3,60%] p=0,3660	0,78 [0,45; 1,36] p=0,3847
Weiblich	49/363 (13,5%)	NA [NA; NA]	117/372 (31,5%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,23; 0,49] p<0,0001	0,43 [0,32; 0,58] p<0,0001	-18,00% [-23,80%; -12,10%] p<0,0001	0,39 [0,28; 0,54] p<0,0001

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht - OPTIMUM

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse) in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0287. In der Kategorie Männlich zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,78 [0,45; 1,36]; p = 0,3847). In der Kategorie Weiblich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,39 [0,28; 0,54]; p < 0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

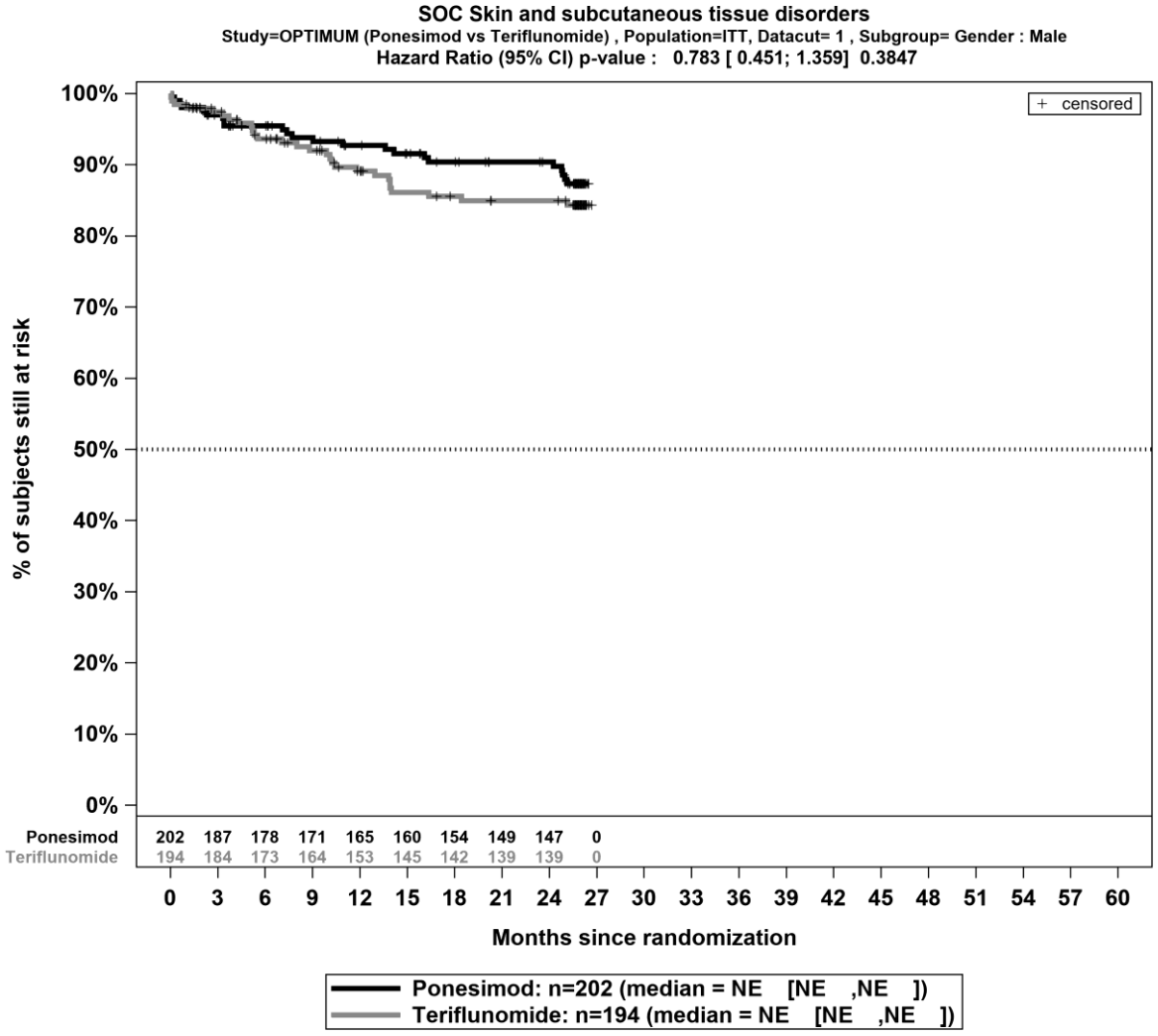


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die *Subgruppe: Geschlecht (*männlich), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

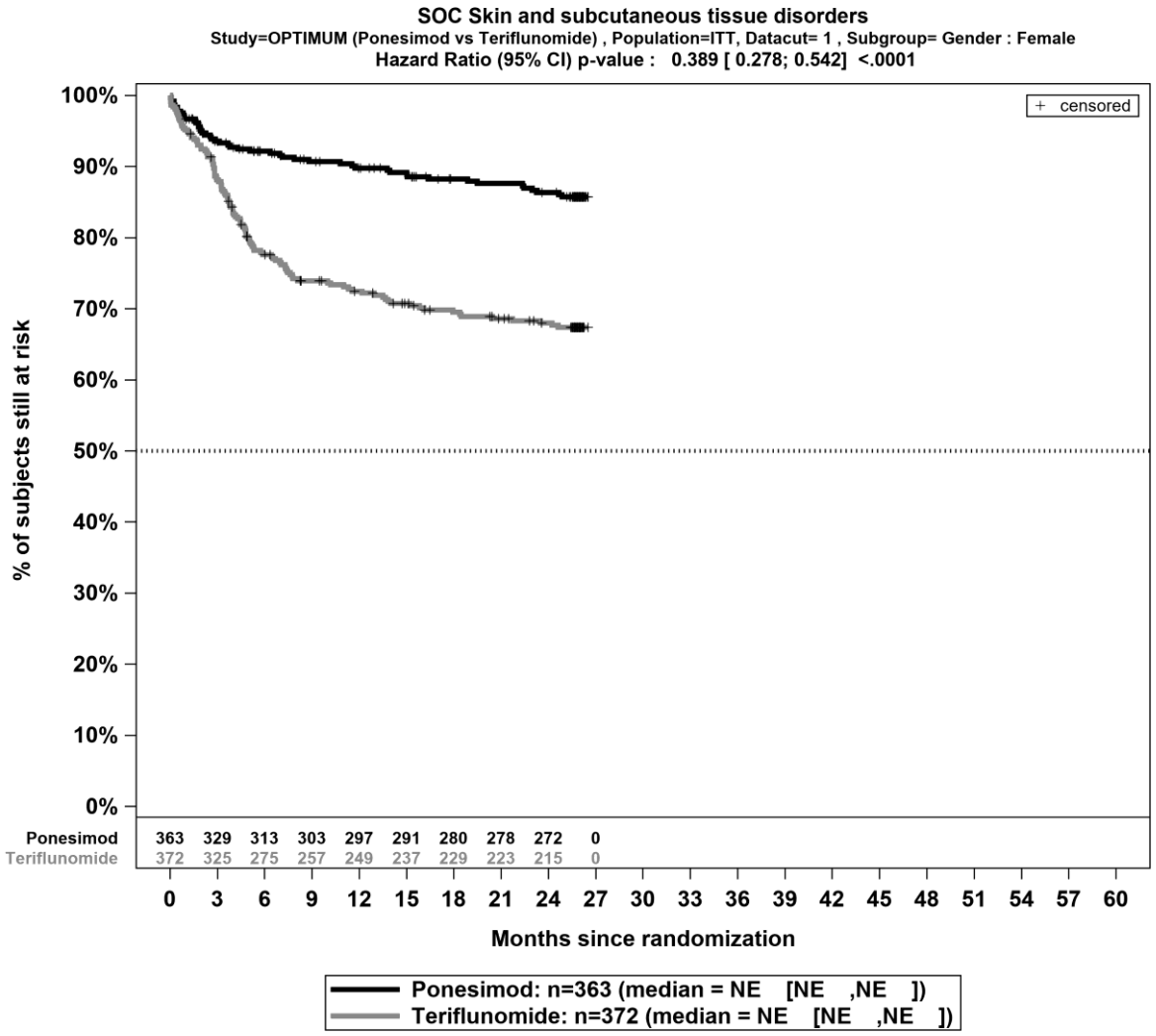


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die *Subgruppe: Geschlecht (*weiblich), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für Untersuchungen aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	76/202 (37,6%)	NA [NA; NA]	39/194 (20,1%)	NA [NA; NA]	2,40 [1,52; 3,77] p=0,0001	1,87 [1,34; 2,61] p=0,0002	17,50% [8,80%; 26,30%] p<0,0001	2,15 [1,46; 3,17] p<0,0001
Weiblich	111/363 (30,6%)	NA [NA; NA]	95/372 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,93; 1,77] p=0,1284	1,20 [0,95; 1,51] p=0,1291	5,00% [-1,40%; 11,50%] p=0,1278	1,24 [0,94; 1,63] p=0,1236

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht - OPTIMUM

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für den Endpunkt Untersuchungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse) in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0187. In der Kategorie Männlich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 2,15 [1,46; 3,17]; p < 0,0001). In der Kategorie Weiblich zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,24 [0,94; 1,63]; p = 0,1236). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

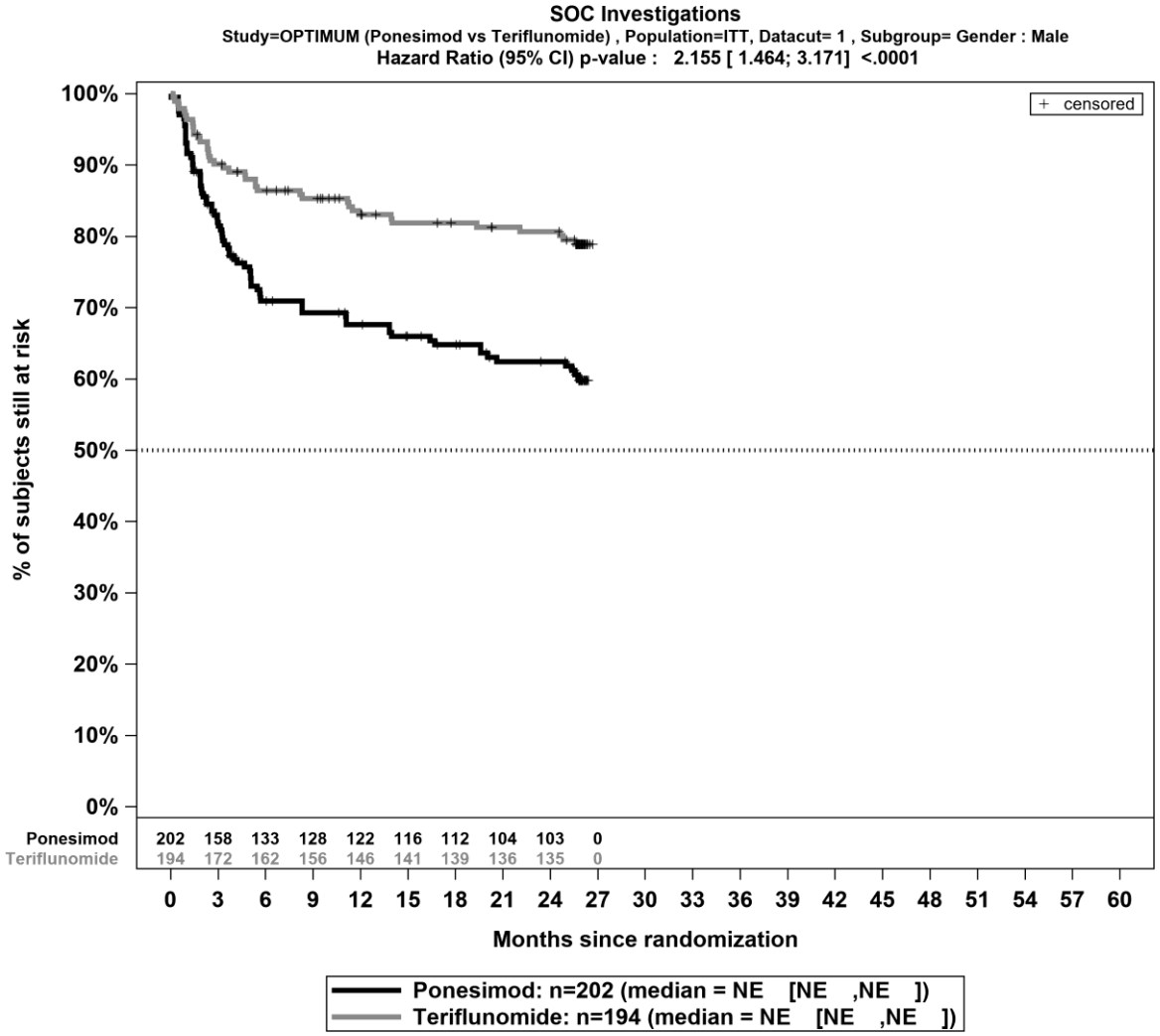


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen* für die *Subgruppe: Geschlecht (*männlich), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

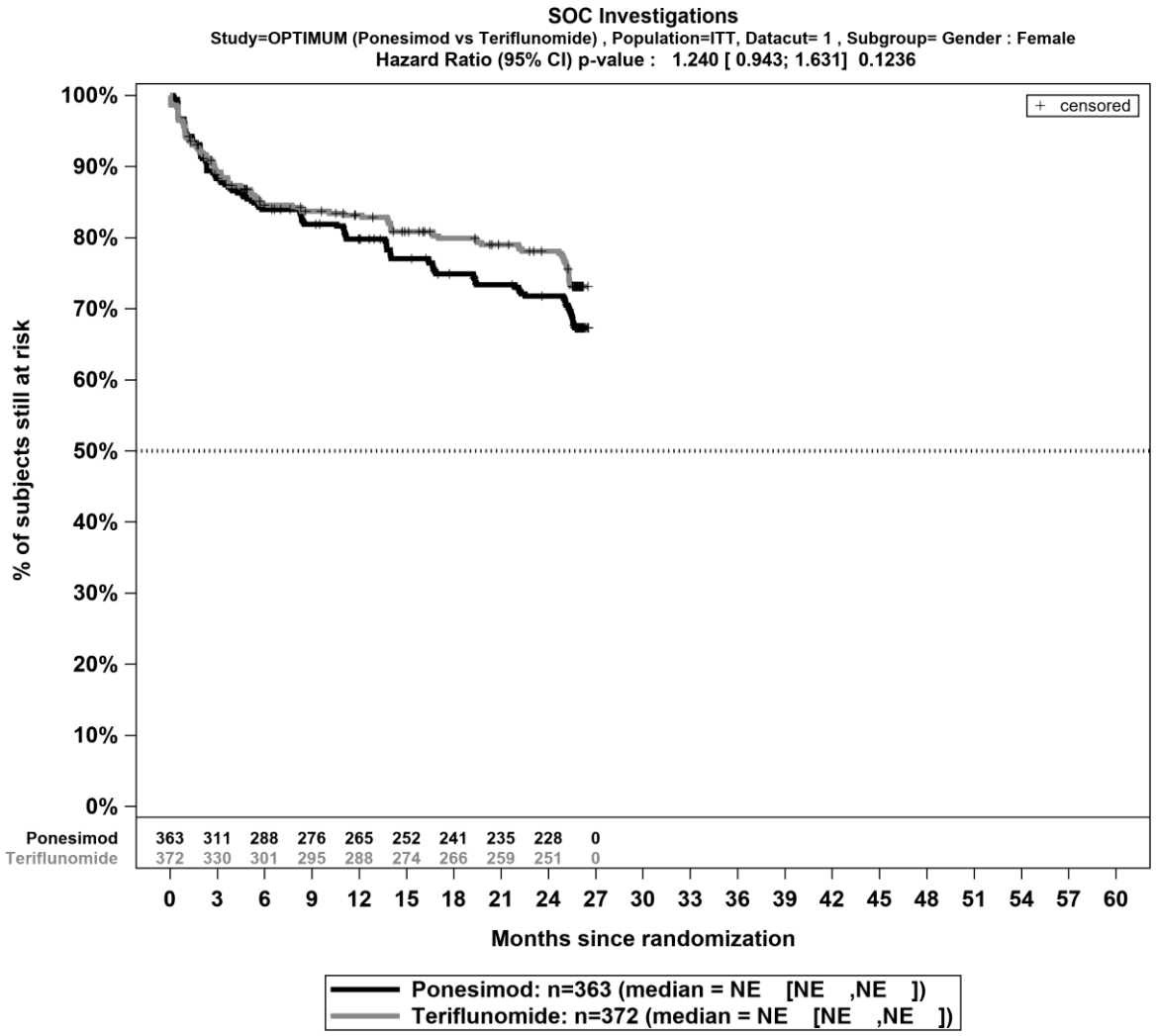


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen* für die *Subgruppe: Geschlecht (*weiblich), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

4.3.1.3.2.10.2 Signifikante – PT

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für die PT Alopezie in der SOC Erkrankungen der Haut aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	9/434 (2,1%)	NA [NA; NA]	51/419 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,15 [0,07; 0,32] p<0,0001	0,17 [0,09; 0,34] p<0,0001	-10,10% [-13,50%; -6,70%] p<0,0001	0,16 [0,08; 0,33] p<0,0001
≥ 2	9/131 (6,9%)	NA [NA; NA]	21/147 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,20; 1,00] p=0,0471	0,48 [0,23; 1,01] p=0,0540	-7,40% [-14,50%; -0,30%] p=0,0414	0,47 [0,21; 1,02] p=0,0578

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Jegliche unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening - OPTIMUM

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für *Alopezie* für den Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse in der Analyse der Subgruppe Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0489. In der Kategorie ≤ 1 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,16 [0,08; 0,33]; p < 0,0001). In der Kategorie ≥ 2 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,47 [0,21; 1,02]; p = 0,0578). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

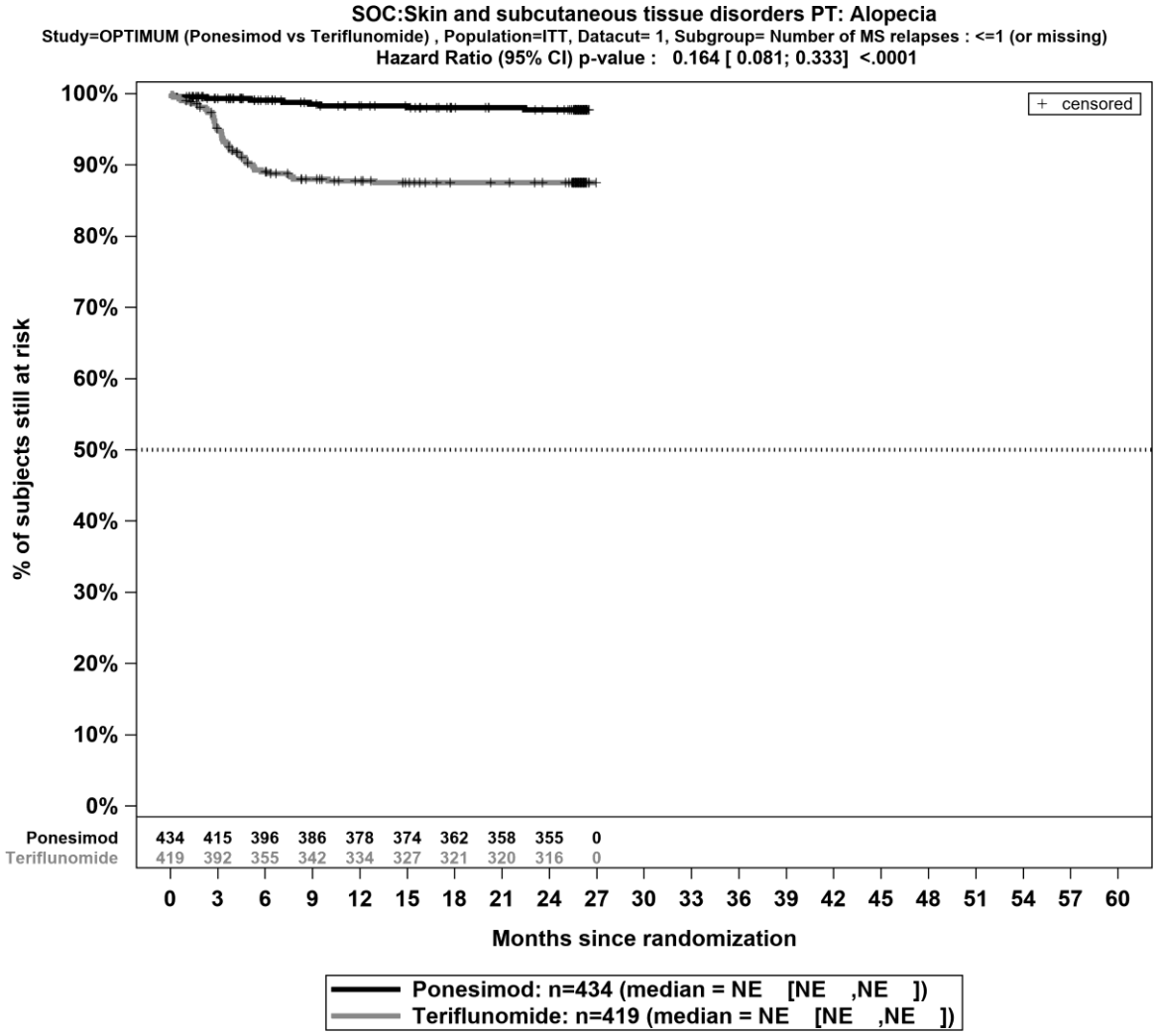


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Alopezie* für die *Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening (*≤ 1), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

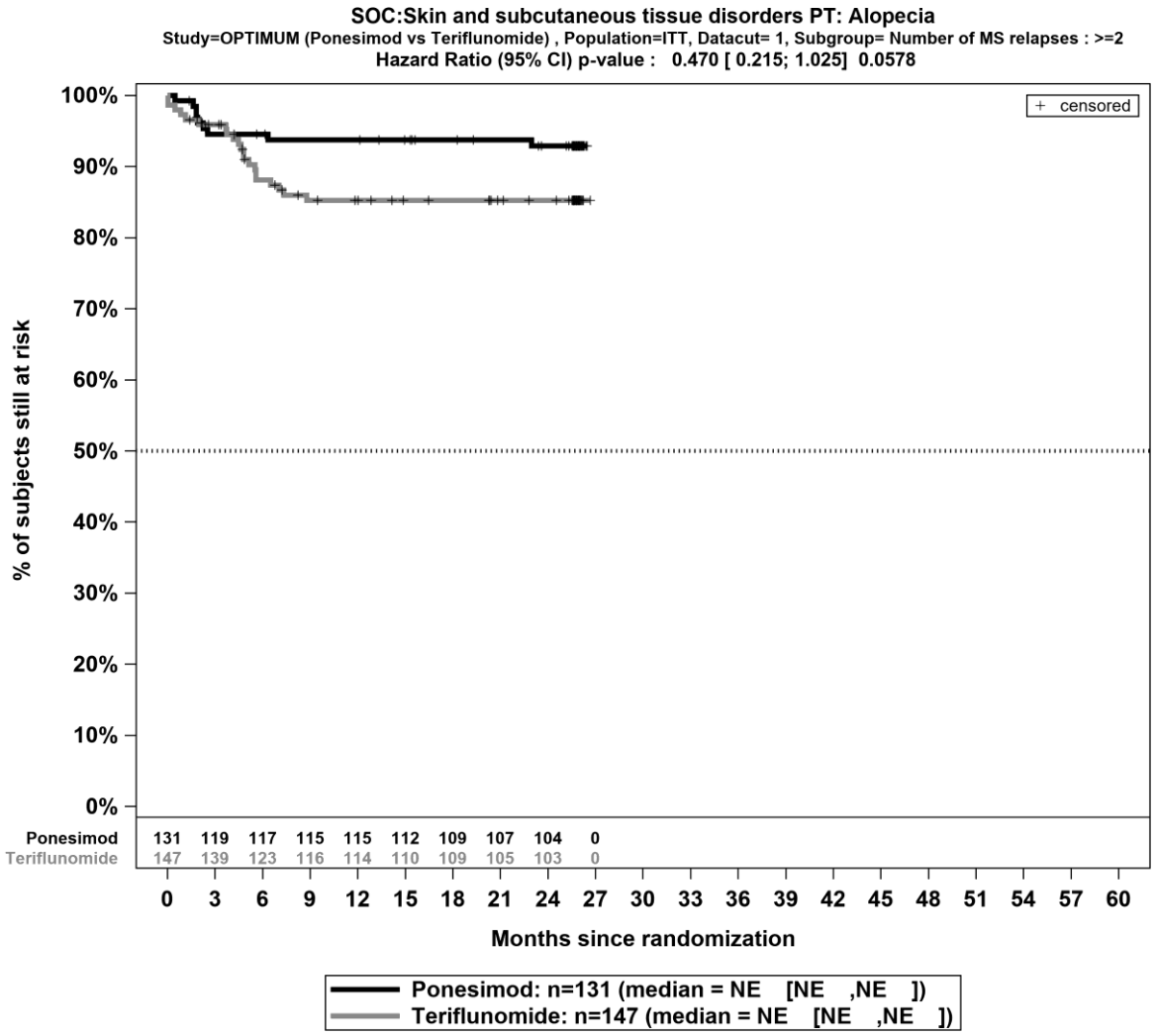


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Alopezie* für die *Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening (*≥ 2), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für die PT Diarrhö in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	**Ponesimod**		**Teriflunomid**		**Ponesimod vs. Teriflunomid**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	**Median [95%-KI] (Monate) [c]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]**	**Median [95%-KI] (Monate) [c]**	**OR [95%-KI] p-Wert [d]**	**RR [95%-KI] p-Wert [d]**	**RD [95%-KI] p-Wert [d]**	**HR [95%-KI] p-Wert [e]**
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	6/349 (1,7%)	NA [NA; NA]	27/342 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,08; 0,50] p=0,0001	0,22 [0,09; 0,52] p=0,0006	-6,20% [-9,30%; -3,00%] p=0,0001	0,21 [0,09; 0,50] p=0,0005
≥ 40 Jahre	14/216 (6,5%)	NA [NA; NA]	17/224 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,41; 1,76] p=0,6502	0,85 [0,43; 1,69] p=0,6503	-1,10% [-5,90%; 3,70%] p=0,6494	0,86 [0,43; 1,75] p=0,6859

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Jegliche unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Alter zu Baseline - OPTIMUM

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für *Diarrhö* für den Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse in der Analyse der Subgruppe Alter zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0140. In der Kategorie ≥ 40 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,86 [0,43; 1,75]; p = 0,6859). In der Kategorie < 40 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,21 [0,09; 0,50]; p = 0,0005). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

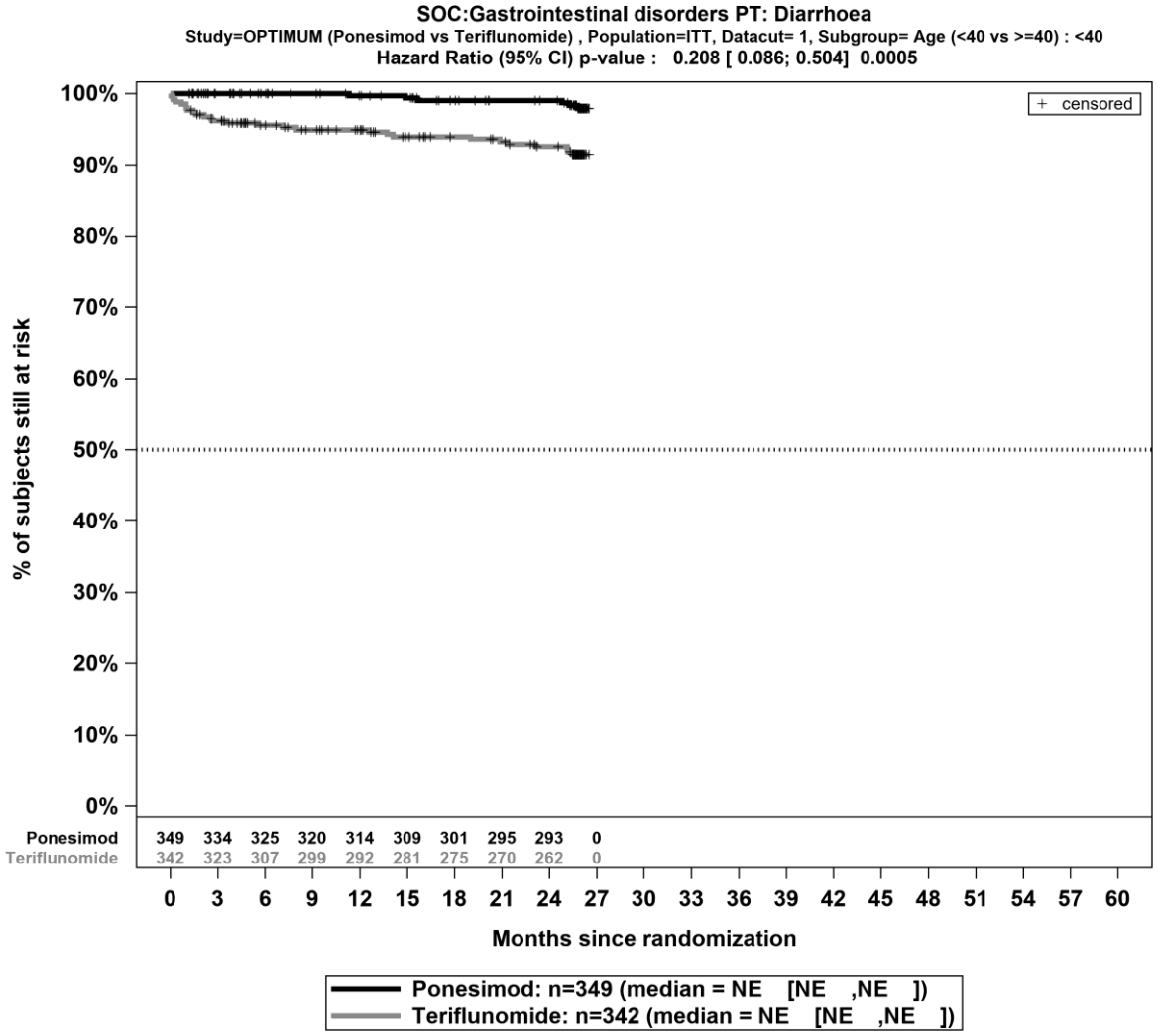


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Diarrhö* für die *Subgruppe: Alter zu Baseline (< 40 Jahre*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

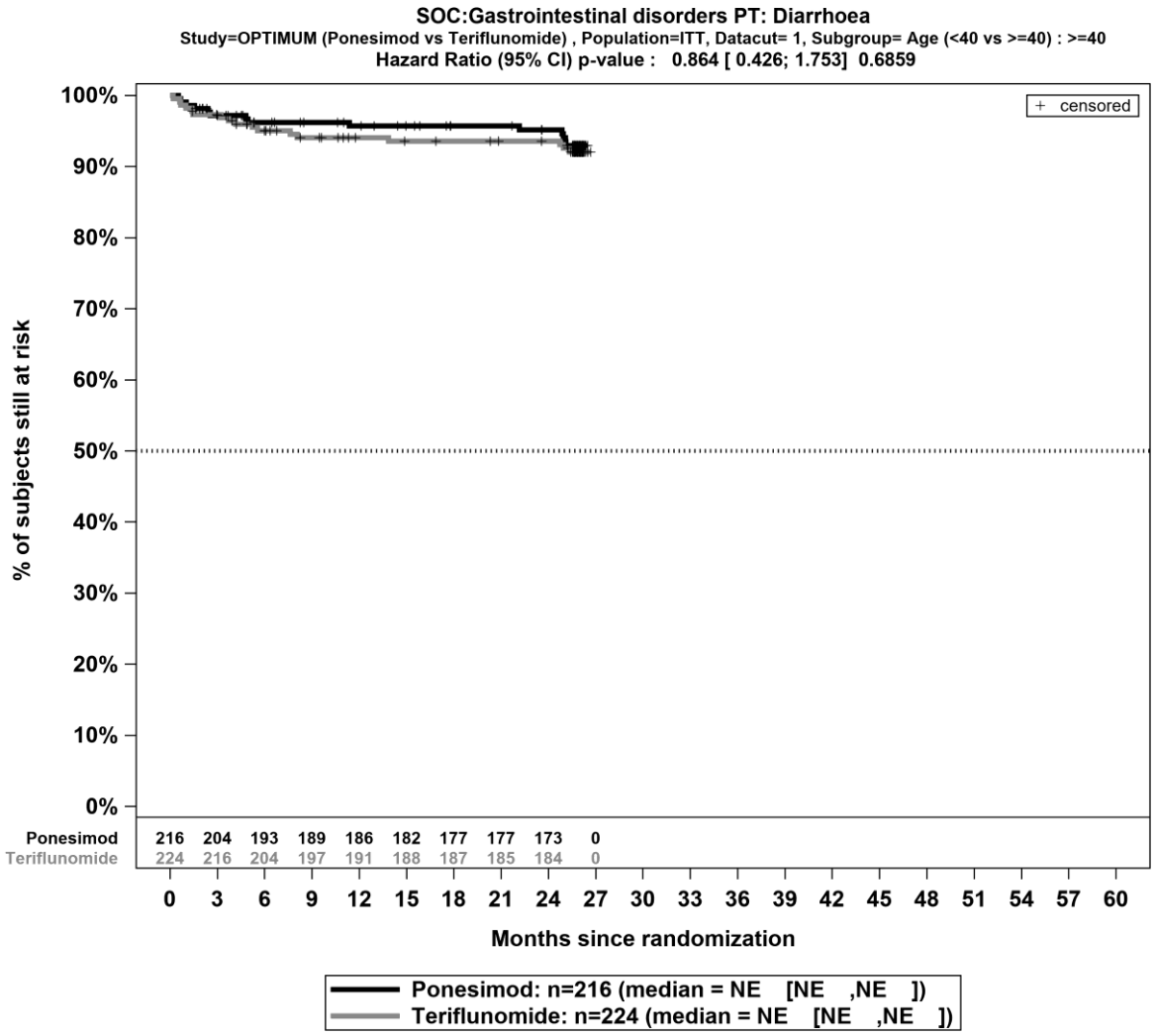


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Diarrhö* für die *Subgruppe: Alter zu Baseline (≥ 40 Jahre*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für die PT Alaninaminotransferase erhöht in der SOC Untersuchungen aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	51/202 (25,2%)	NA [NA; NA]	16/194 (8,2%)	NA [NA; NA]	3,76 [2,06; 6,86] p<0,0001	3,06 [1,81; 5,18] p<0,0001	17,00% [9,90%; 24,10%] p<0,0001	3,48 [1,98; 6,10] p<0,0001
Weiblich	59/363 (16,3%)	NA [NA; NA]	37/372 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,76 [1,13; 2,73] p=0,0112	1,63 [1,11; 2,40] p=0,0124	6,30% [1,40%; 11,20%] p=0,0110	1,70 [1,13; 2,57] p=0,0113
Jegliche unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	76/349 (21,8%)	NA [NA; NA]	28/342 (8,2%)	NA [NA; NA]	3,12 [1,97; 4,96] p<0,0001	2,66 [1,77; 4,00] p<0,0001	13,60% [8,40%; 18,80%] p<0,0001	2,94 [1,91; 4,54] p<0,0001
≥ 40 Jahre	34/216 (15,7%)	NA [NA; NA]	25/224 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,85; 2,59] p=0,1592	1,41 [0,87; 2,28] p=0,1615	4,60% [-1,80%; 11,00%] p=0,1588	1,45 [0,87; 2,44] p=0,1551
Jegliche unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	54/226 (23,9%)	NA [NA; NA]	18/256 (7,0%)	NA [NA; NA]	4,15 [2,35; 7,33] p<0,0001	3,40 [2,06; 5,62] p<0,0001	16,90% [10,50%; 23,20%] p<0,0001	3,71 [2,18; 6,33] p<0,0001
Nein	56/339 (16,5%)	NA [NA; NA]	35/308 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,98; 2,43] p=0,0598	1,45 [0,98; 2,15] p=0,0622	5,20% [-0,20%; 10,50%] p=0,0570	1,55 [1,01; 2,36] p=0,0422

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95%-KI] (Monate) [c]	OR [95%-KI] p-Wert [d]	RR [95%-KI] p-Wert [d]	RD [95%-KI] p-Wert [d]	HR [95%-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	109/550 (19,8%)	NA [NA; NA]	49/552 (8,9%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,77; 3,64] p<0,0001	2,23 [1,63; 3,06] p<0,0001	10,90% [6,90%; 15,00%] p<0,0001	2,41 [1,72; 3,37] p<0,0001
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	4/14 (28,6%)	NA [11,17; NA]	0,18 [0,02; 1,85] p=0,1252	0,23 [0,03; 1,84] p=0,1675	-21,90% [-48,70%; 4,90%] p=0,1094	0,24 [0,03; 2,17] p=0,2056

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: Gd: Gadolinium; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht – OPTIMUM

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0401. In der Kategorie Weiblich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,70 [1,13; 2,57]; p = 0,0113). In der Kategorie Männlich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 3,48 [1,98; 6,10]; p < 0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Jegliche unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Alter zu Baseline - OPTIMUM

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse in der Analyse der Subgruppe Alter zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0383. In der Kategorie < 40 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 2,94 [1,91; 4,54]; p < 0,0001). In der Kategorie ≥ 40 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,45 [0,87; 2,44]; p = 0,1551). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Jegliche unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse in der Analyse der Subgruppe Gd+ T1-Läsionen zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0113. In der Kategorie Nein zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,55 [1,01; 2,36]; p = 0,0422). In der Kategorie Ja zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 3,71 [2,18; 6,33]; p < 0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Jegliche unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse in der Analyse der Subgruppe Subtyp der Multiplen Sklerose ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0389. In der Kategorie Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 2,41 [1,72; 3,37]; p < 0,0001). In der Kategorie Sekundär-progrediente Multiple Sklerose zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,24 [0,03; 2,17]; p = 0,2056). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

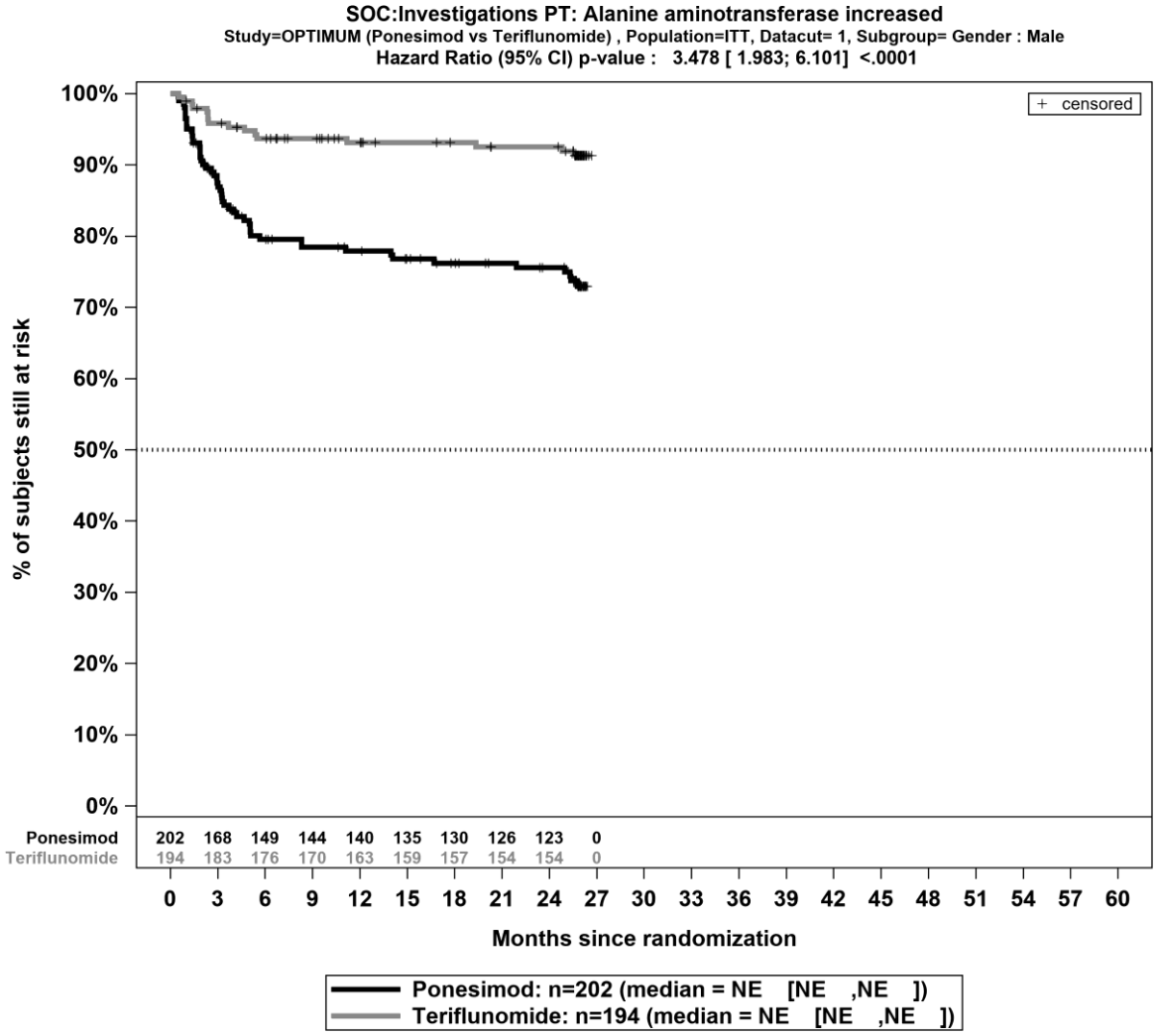


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Geschlecht (männlich*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

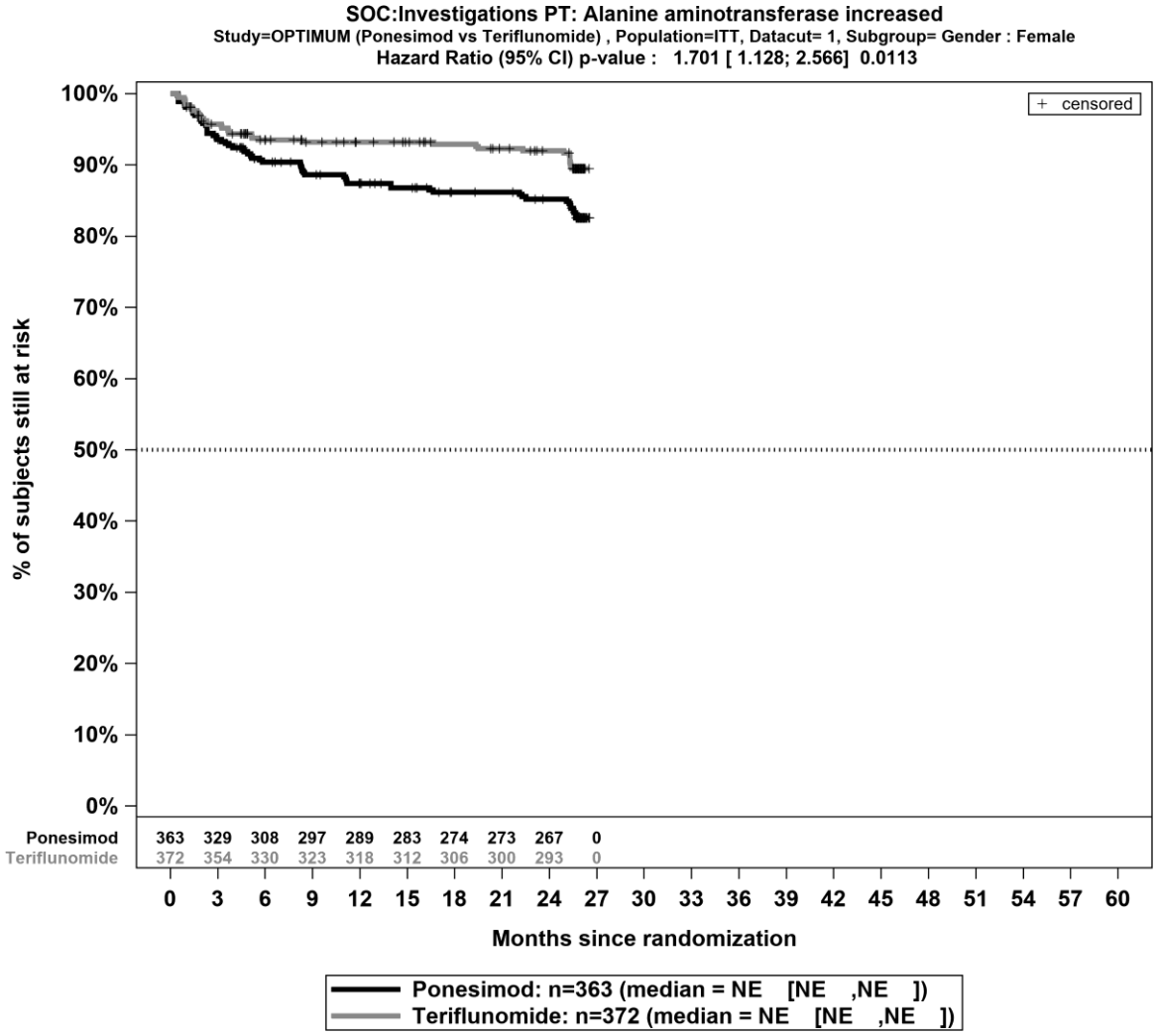


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Geschlecht (weiblich*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

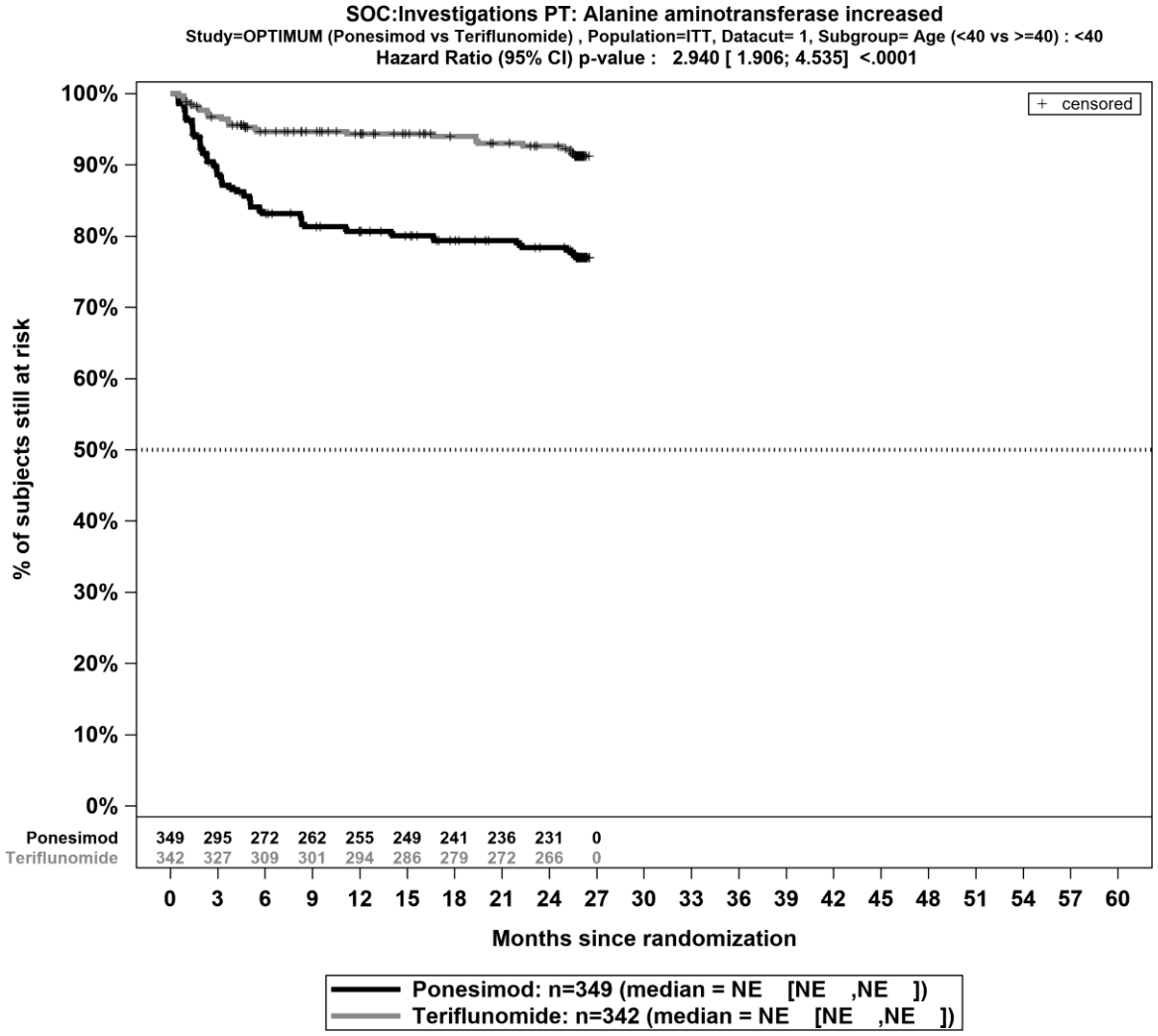


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Alter zu Baseline (< 40 Jahre*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

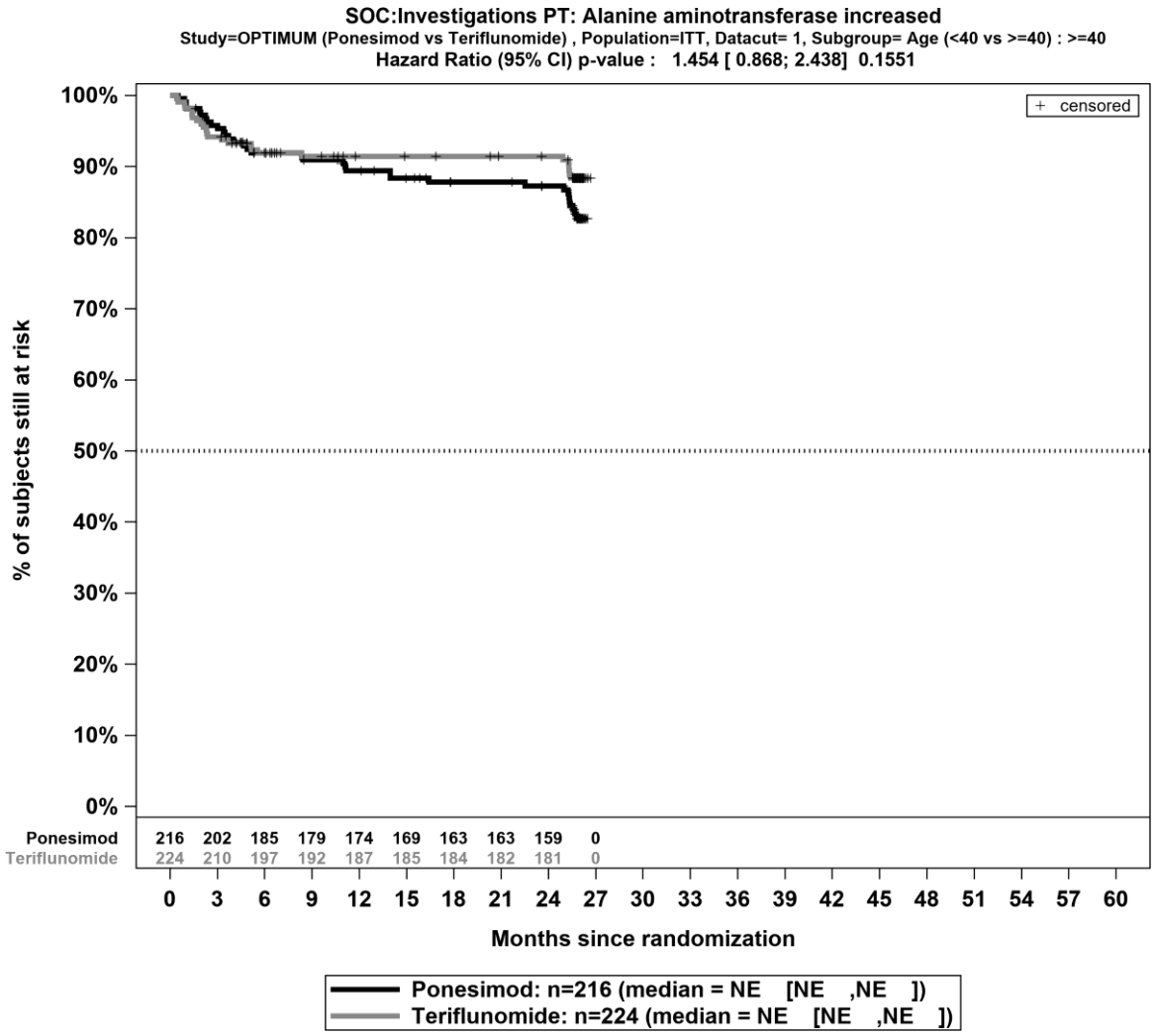


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Alter zu Baseline (≥ 40 Jahre*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

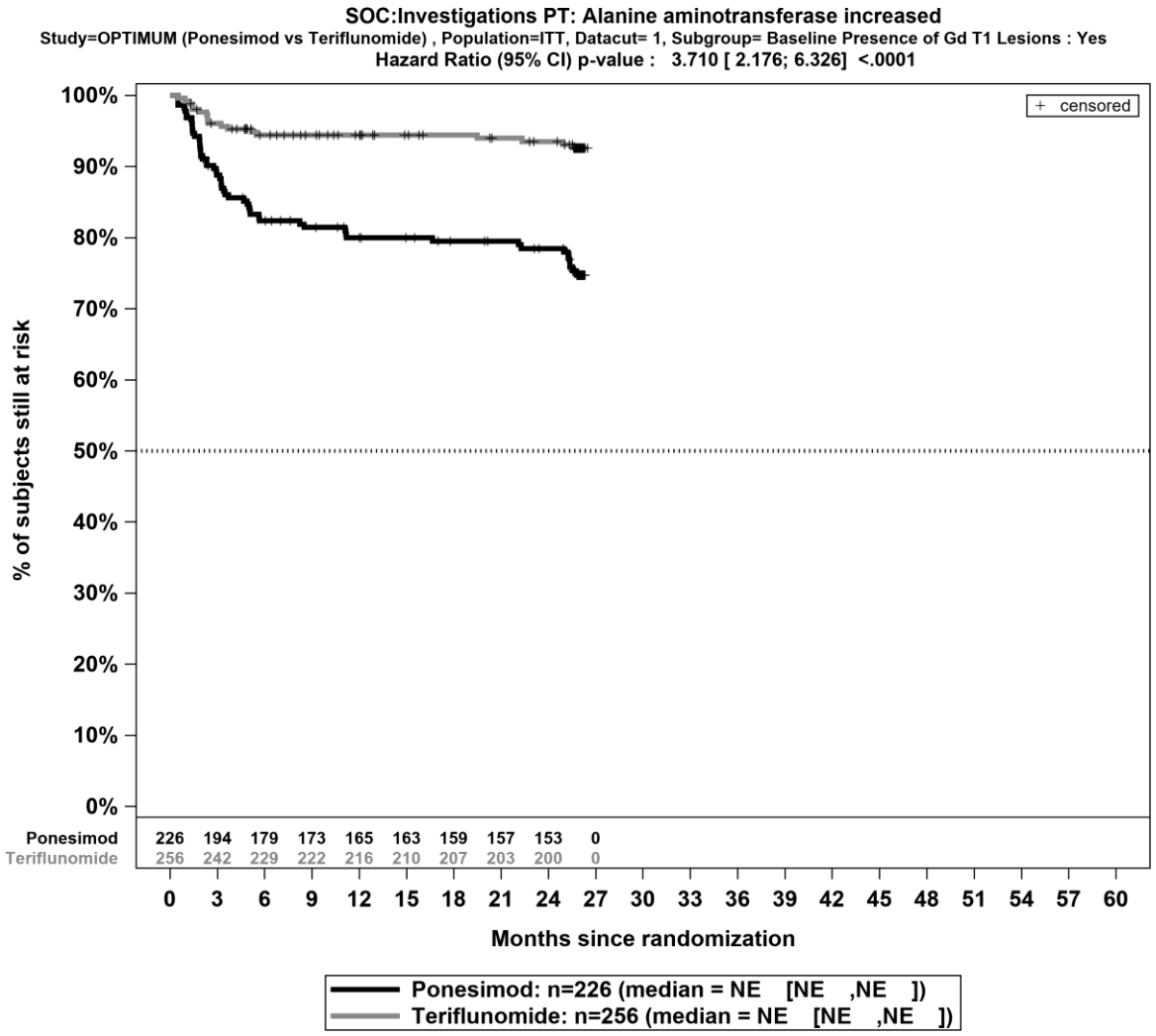


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline (ja*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

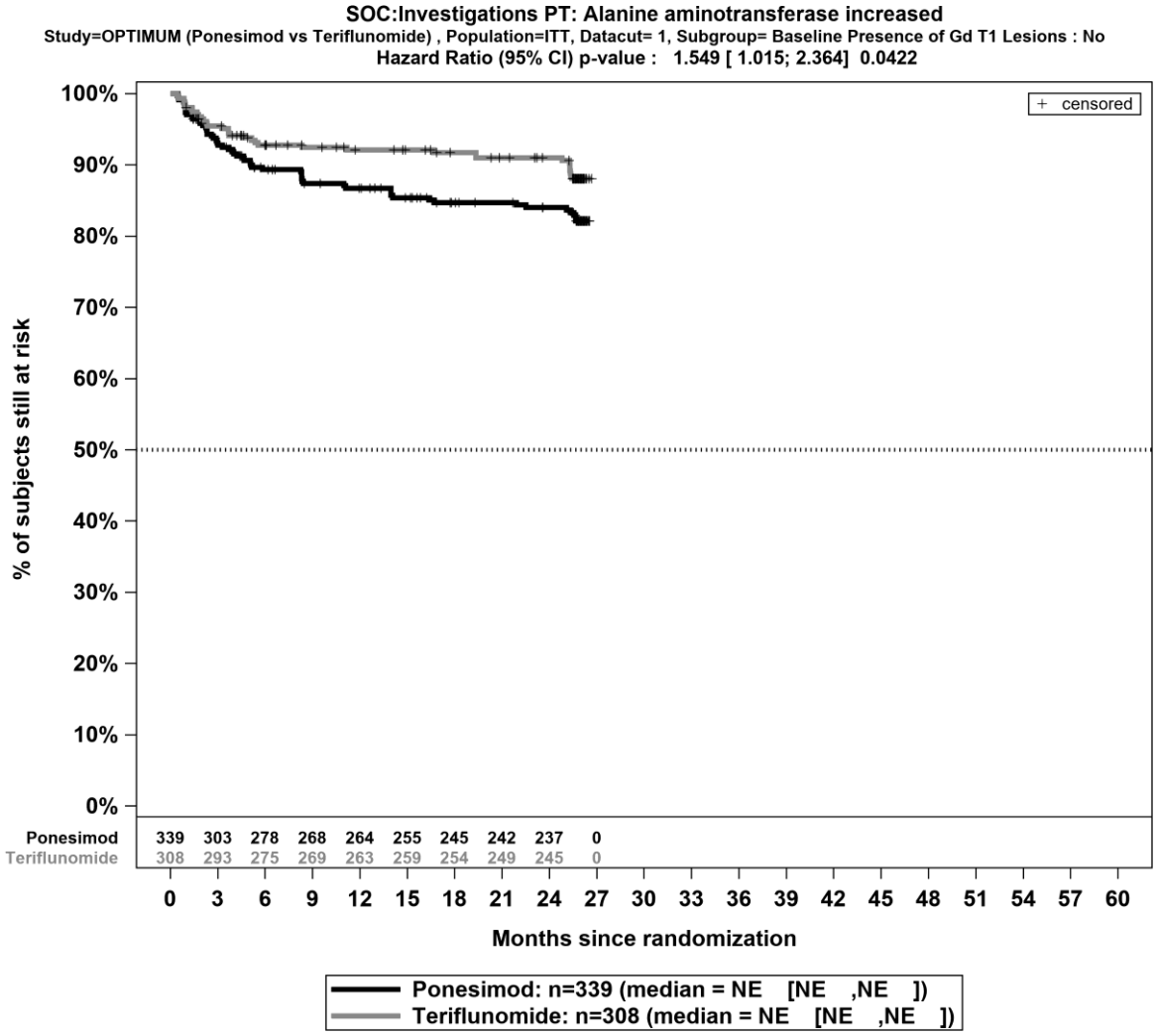


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline (nein*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

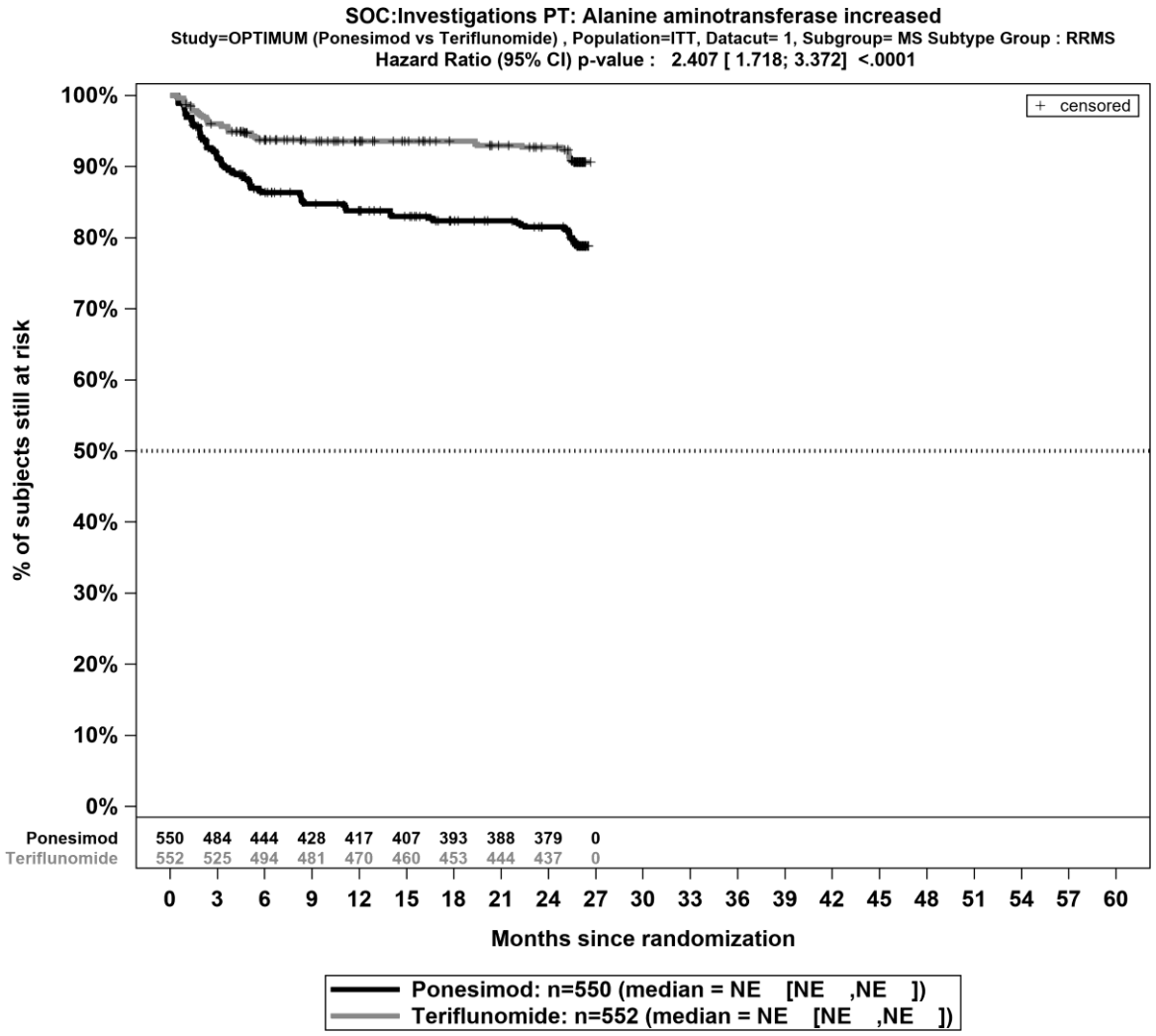


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose (RRMS*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

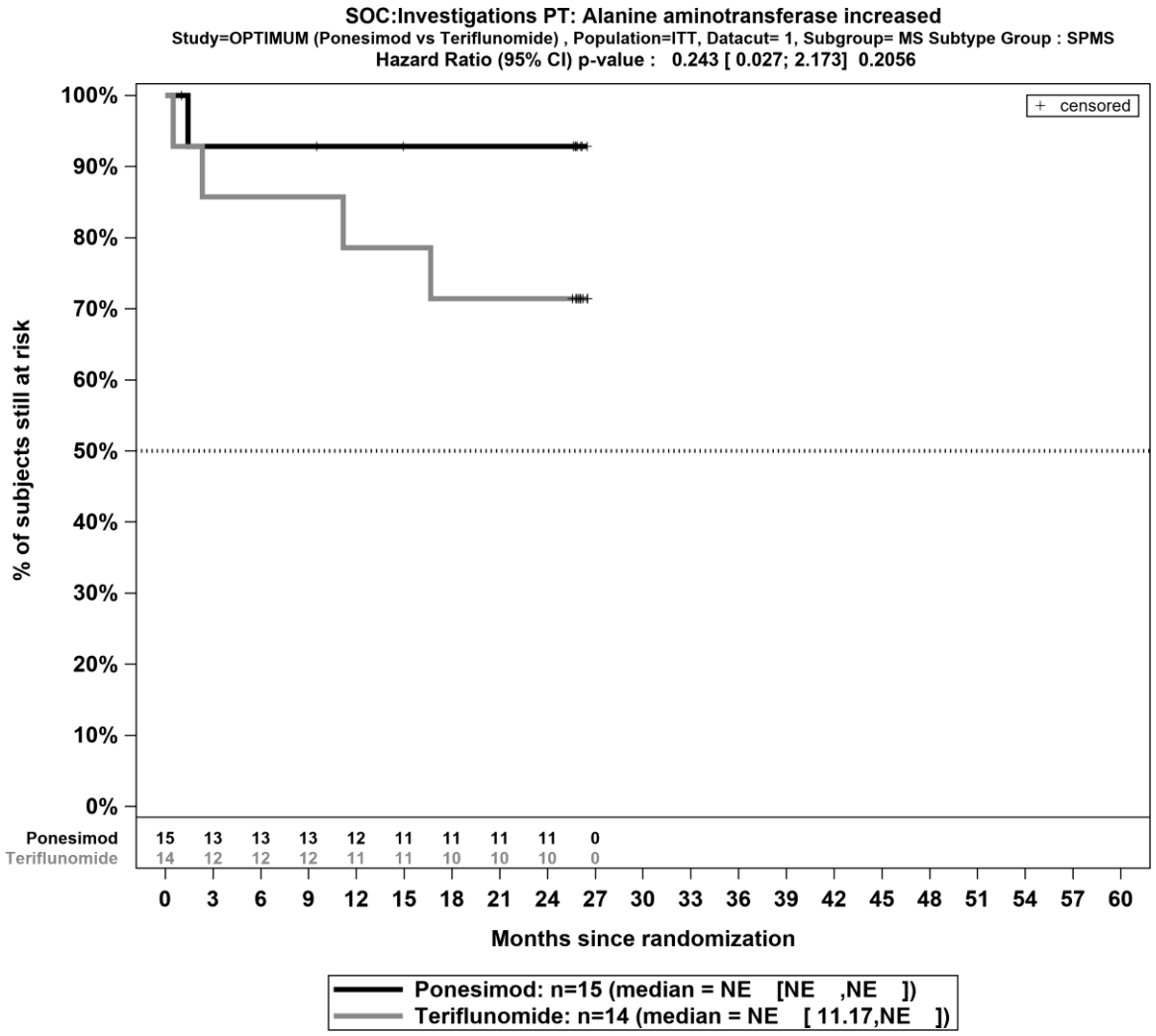


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose (SPMS*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für die PT Aspartataminotransferase erhöht in der SOC Untersuchungen aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	**Ponesimod**		**Teriflunomid**		**Ponesimod vs. Teriflunomid**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	**Median [95%-KI] (Monate) [c]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]**	**Median [95%-KI] (Monate) [c]**	**OR [95%-KI] p-Wert [d]**	**RR [95%-KI] p-Wert [d]**	**RD [95%-KI] p-Wert [d]**	**HR [95%-KI] p-Wert [e]**
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	8/200 (4,0%)	NA [NA; NA]	10/200 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,31; 2,05] p=0,6300	0,80 [0,32; 1,99] p=0,6303	-1,00% [-5,10%; 3,10%] p=0,6294	0,80 [0,32; 2,02] p=0,6364
Nein	28/365 (7,7%)	NA [NA; NA]	10/366 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,96 [1,42; 6,18] p=0,0027	2,81 [1,38; 5,70] p=0,0042	4,90% [1,70%; 8,10%] p=0,0025	2,92 [1,42; 6,01] p=0,0036

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (74)

Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose - OPTIMUM*

In der OPTIMUM-Studie ergibt sich für Aspartataminotransferase erhöht für den Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse in der Analyse der Subgruppe Hochaktive Multiple Sklerose* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0305. In der Kategorie Nein zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 2,92 [1,42; 6,01]; p = 0,0036). In der Kategorie Ja zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,80 [0,32; 2,02]; p = 0,6364). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

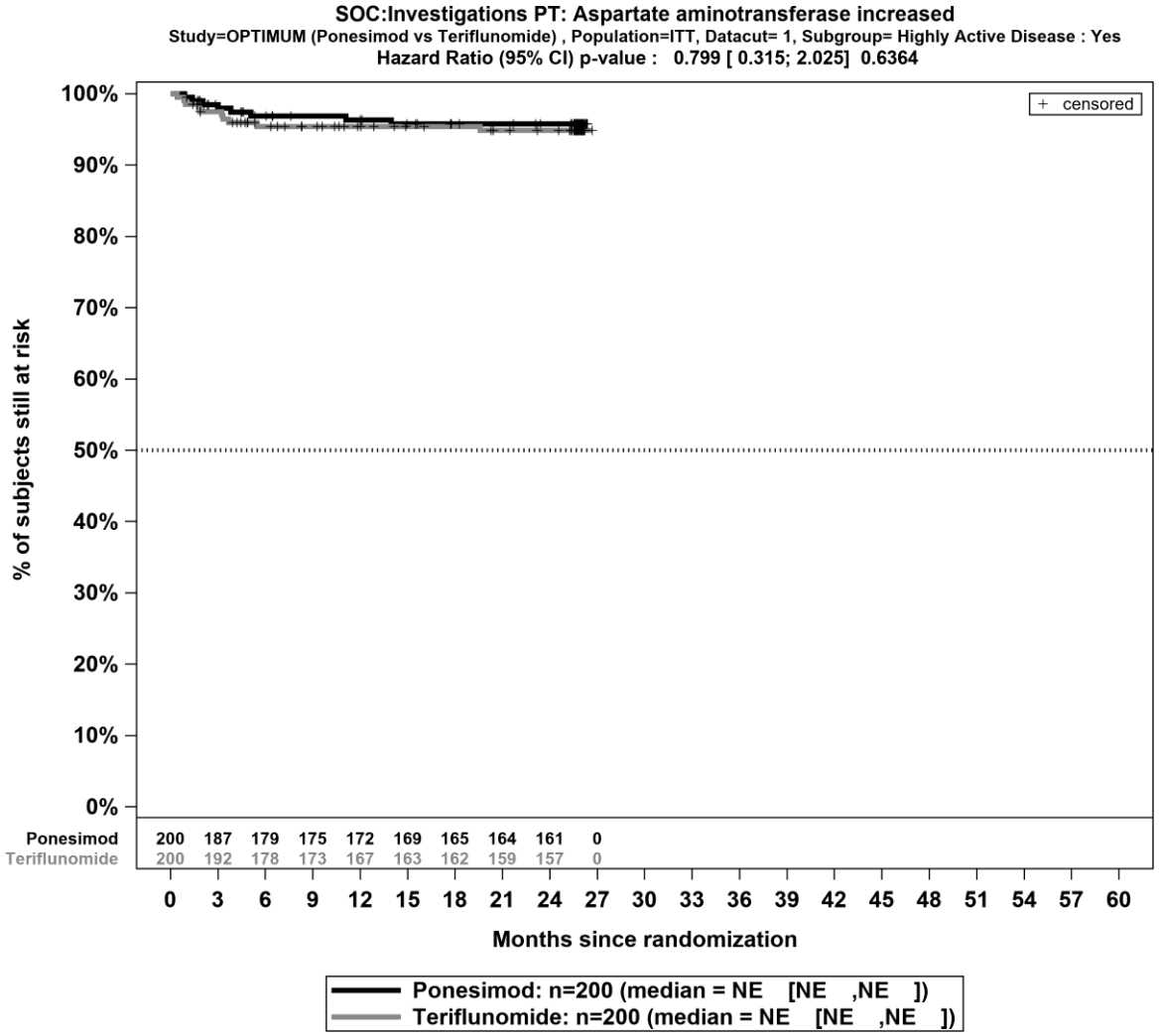


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Aspartataminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose (ja*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

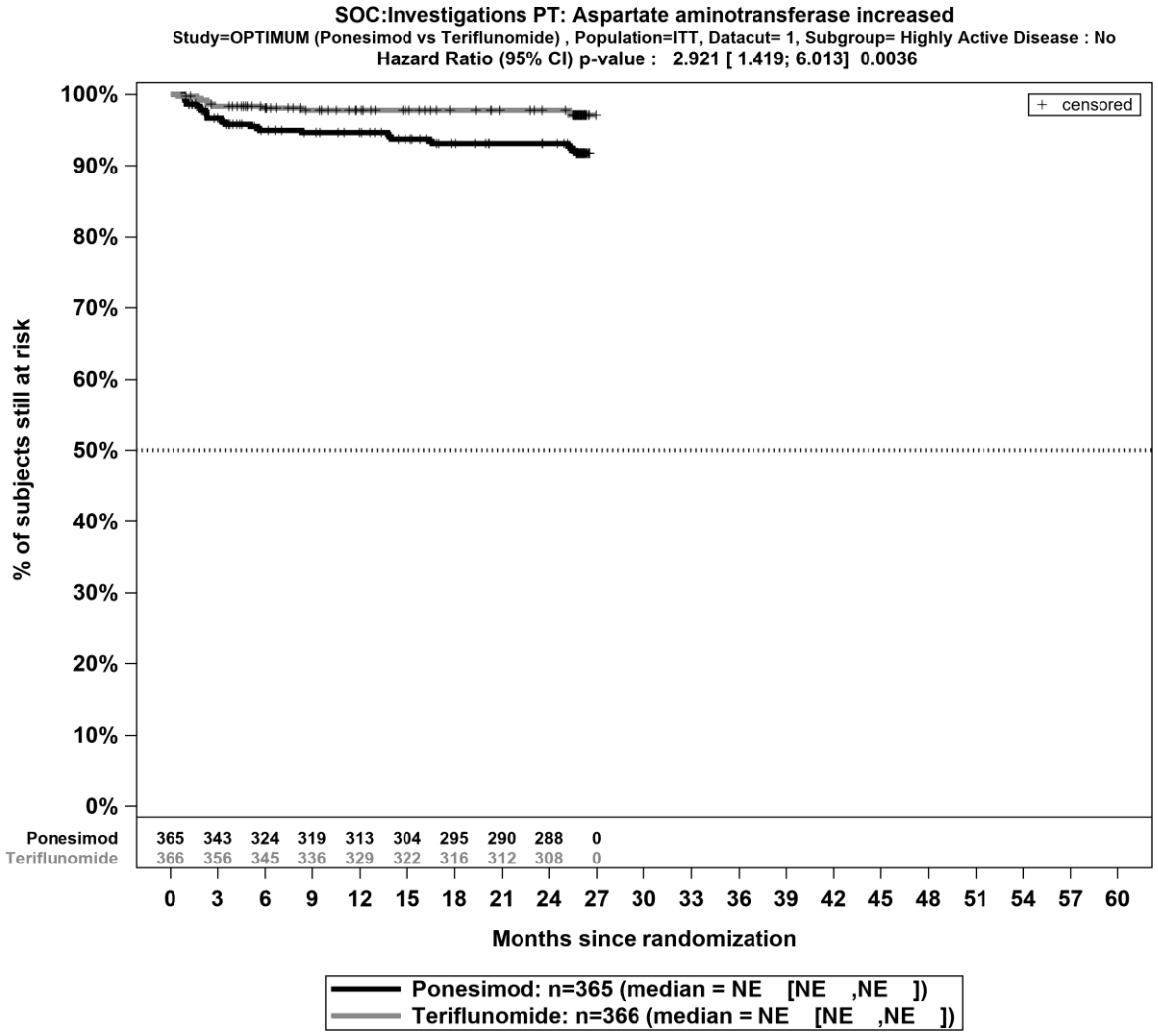


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der *SOC Untersuchungen – PT Aspartataminotransferase erhöht* für die *Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose (nein*), OPTIMUM-Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

Subgruppenanalysen – Zusammenfassung

Über die meisten Endpunkte betrachtet liegen nur vereinzelte Belege für eine Interaktion zwischen Subgruppenkategorien vor. Bei diesen Endpunkten ist kein Muster zu erkennen, das die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigt.

Für drei Subgruppen (*Protokoll-Version, EDSS (IRT)-Score zu Baseline* und *EDSS (eCRF) Score zu Baseline),* zeigen sich Interaktionen insbesondere für die Endpunkte zu den Krankheitsschüben.

Die Subgruppe *Protokoll-Version* mit den beiden Subgruppenkategorien *Randomisiert vor Protokollversion 4* und *Randomisiert nach Protokollversion 4* zeigt für folgende Endpunkte Interaktionen:

- Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108

- Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf
- Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108
- Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende
- Jährliche Schubrate bis Woche 12
- Jährliche Schubrate bis Studienende
- Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende

Auch wenn mehr als 50% der Studienteilnehmer vor Protokollversion 4 randomisiert wurden, so wurden diese Patienten jedoch mindestens zu 90% ihrer Studienzeit unter Protokollversion 4 behandelt. Die Auswertungen der zeitadjustierten Analysen für die bestätigten Schübe zeigt ebenfalls, dass unter 10% aller aufgetretenen Schübe innerhalb der ersten zwei Monate (0,18 Jahren) aufgetreten sind (vergleiche Abbildung 4-6). Grundsätzlich erfolgte die Meldung und Bestätigung der Schübe für beide Arme gleich und in verblindeter Form. Trotz der sehr umfassenden Modifikationen der Protokollanpassungen von Version 1-3 zu Version 4 können die gezeigten Ergebnisse der OPTIMUM-Studie für die gesamte Studienpopulation herangezogen werden. Es ist nicht von einem Effektunterschied für eine Subgruppenkategorie auszugehen.

In den Subgruppen *EDSS (IRT)-Score zu Baseline* und *EDSS (eCRF) -Score zu Baseline* mit den beiden Subgruppenkategorien *EDSS-Score ≥3,5* und *EDSS-Score > 3,5* zeigen sich für folgende Endpunkte Interaktionen:

- Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse
- Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108
- Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende
- Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60
- Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende
- Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende (Interaktion nur für die Subgruppe *EDSS (IRT)-Score zu Baseline)*
- Jährliche Schubrate bis Woche 60
- Jährliche Schubrate bis Studienende
- Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende

Auch für diese beiden Subgruppen ist nicht von einem echten Effektunterschied auszugehen. Die Subgruppenkategorie mit EDSS-Score zur Baseline ≤3,5 umfasst 83,5% aller Studienteilnehmer der OPTIMUM-Studie (Ponesimod 83,2% vs. Teriflunomid 83,8%). Alle schubassoziierten Endpunkte weisen für die ITT Population auf der oberen Ebene statistisch

signifikante Effekte zugunsten von Ponesiomod aus. Zudem zeigen sich keine weiteren Interaktionen dieser Subgruppe für andere Endpunkte.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der gesamten Studienpopulation der OPTIMUM-Studie. Keine Patientengruppe profitiert stärker oder geringer von der Therapie mit Ponesimod im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Teriflunomid. Der Zusatznutzen wird damit ausschließlich basieren auf den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation der OPTIMUM-Studie abgeleitet.

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).

OPTIMUM
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 sclerosis
Studiendokumente
CSR V1.0 (77)
CSR V2.0 (67)
Studienprotokoll Finale Versionen 1-6 (78-83)
Studienprotokoll Finale Version 7 (12)
SAP Finale Version 1.0 (84)
SAP Finale Version 2.0 (76)
Zusatzanalysen (74)
Publikationen
Kapppos et al. 2021 (58)
Studienregistereinträge
ClinicalTrials.gov NCT02425644 (59)
EU-CTR EudraCT Number 2012-000540-10 (60)
WHO ICTRP: NCT02425644 (61) EU-CTR 2012-000540-10-DE (62)

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*

Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-139: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

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

Tabelle 4-140: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-141: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-143: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA 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 4-144: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-145: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-146: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-147: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)- bzw. des Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (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 4-148: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-149: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Ponesimod in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten, verblindeten Phase III-Studie OPTIMUM, der Zulassungsstudie für Ponesimod für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose (RMS). Die Studie hat die Evidenzstufe 1b. Ihre Ergebnisse können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden. Die Studie zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Ponesimod im direkten Vergleich zu einer Therapie mit Teriflunomid. Der Zusatznutzen in der RMS1 wird gegenüber der von der Janssen-Cilag GmbH als geeignet betrachteten zVT Teriflunomid abgeleitet. In den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien sowie im Versorgungsalltag ist Teriflunomid etabliert (siehe Modul 3). Zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden die Endpunkte der

Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen.

Bei der Diskussion des Nutzens und Zusatznutzens von Ponesimod auf Basis der genannten Studie ist zu berücksichtigen, dass dieser auf die Patientenpopulation RMS1 beschränkt ist, da für die RMS2 keine Daten vorgelegt werden.

Verzerrungspotential und methodische Qualität der Studie OPTIMUM werden transparent entlang den Kriterien der CONSORT sowie der Cochrane Kriterien beschrieben (Anhang 4-F). Das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der OPTIMUM-Studie für die zu beantwortende Fragestellung mit einer hohen Ergebnissicherheit beurteilt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die RMS kann bereits im frühen Erwachsenenalter zu anhaltender Behinderung und somit stark eingeschränkter Lebensqualität führen, jeder Schub kann in einer erneuten nachhaltigen Verschlechterung resultieren. Die Art und der Umfang der Behinderung sind patientenindividuell und umfassen funktionelle und kognitive Beeinträchtigungen. Zusätzlich

ist das Alltags- und Arbeitsleben durch Fatigue eingeschränkt. Krankheits- aber auch therapiebedingte Symptome führen bei der chronischen Erkrankung MS zu einer stetigen Abnahme der Lebensqualität. Ein wichtiges Ziel der Behandlung ist deshalb, die Krankheit bereits in einem frühen Stadium wirksam und nachhaltig zu verlangsamen, Schübe zu vermeiden und den Krankheitsprogress zu unterdrücken. Gleichzeitig sollte das Verträglichkeitsprofil geeignet sein, dass Patienten langfristig frei von belastenden Nebenwirkungen bleiben.

Innerhalb des Anwendungsgebiets der erwachsenen Patienten mit aktiver RMS definiert der G-BA zwei Teilpopulationen.

RMS1 (Erwachsene Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist)

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
Mortalität	
Todesfälle gesamt	-
Die Mortalität wird nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden.	
Morbidität	
Krankheitsschübe [a]	**Geringer Zusatznutzen, Hinweis**
Jährliche Schubrate bis Studienende Rate Ratio = 0,695 [0,570; 0,848]; p = 0,0003 Raten (Anzahl Schübe/Personenjahr) = 0,216 vs. 0,303	
Jährliche Schubrate bis Woche 60 Rate Ratio = 0,730 [0,592; 0,901]; p = 0,0034 Raten (Anzahl Schübe/Personenjahr): 0,272 vs. 0,378	
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende Rate Ratio = 0,689 [0,500; 0,952]; p = 0,0237 Raten (Anzahl Schübe/Personenjahr): 0,147 vs. 0,209)	
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende HR = 0,751 [0,614; 0,918], p = 0,0052 166 (29,3%) vs. 223 (39,4%)	
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende OR = 1,320 [1,036; 1,683]; p = 0,0249 RR = 1,122 [1,018; 1,237]; p = 0,0208 353 (62,3%) vs. 314 (55,5%)	
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende OR = 0,755 [0,596; 0,958]; p = 0,0204 RR = 0,848 [0,0737; 0,975]; p = 0,0208 166 (29,3%) vs. 223 (39,4%)	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
Behinderungsprogression EDSS [a]	
Zeit bis zur 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende HR = 0,837 [0,567; 1,237], p = 0,3729 46 (8,1%) vs. 56 (9,9%) nicht signifikant - aber numerischer Vorteil für Ponesimod	
Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende HR = 0,829 [0,585; 1,177], p = 0,2949 57 (10,1%) vs. 70 (12,4%) nicht signifikant - aber numerischer Vorteil für Ponesimod	
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score zu Woche 108 Diff LS Mean -0,122 [-0,199; -0,045], p = 0,0020 keine klinische Relevanz	
Behinderungsprogression MSFC	
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108 Diff LS Mean 0,068 [0,019; 0,116], p = 0,0061 keine klinische Relevanz	
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108 Diff LS Mean -0,945[-1,34; -0,549], p < 0,0001 keine klinische Relevanz	
Beeinträchtigung der Aktivität WPAI	
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108 Diff LS Mean: -3,019 [-5,58; -0,456], p = 0,0210 keine klinische Relevanz	
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf Diff LS Mean: -3,005 [-4,93; -1,08], p = 0,0022 keine klinische Relevanz	
Fatigue FSIQ-RMS	
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108 OR = 0,702 [0,553; 0,890]; p = 0,0035 RR = 0,811 [0,704; 0,934]; p = 0,0036 208 (36,7%) vs. 256 (45,2%)	
Läsionslast im MRT	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1 und T2-Läsionen bis Studienende Rate Ratio = 0,444 [0,364; 0,542]; p = <0,0001 Raten (Anzahl Läsionen/Jahre): 1,559 vs. 3,481	
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende OR = 0,563 [0,439; 0,721]; p = <0,0001 RR = 0,687 [0,583; 0,809]; p = <0,0001 102 (18,0%) vs. 178 (31,4%)	
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende OR = 0,581 [0,452; 0,746]; p = <0,0001 RR = 0,836 [0,769; 0,908]; p = <0,0001 301 (53,1%) vs. 364 (64,3%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36 PCS	**Geringer Zusatznutzen, Hinweis**
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 OR = 0,582 [0,416; 0,814]; p = 0,0014 RR = 0,630 [0,472; 0,840]; p = 0,0016 65 (11,5%) vs. 103 (18,2%)	
Sicherheit und Verträglichkeit	
Jegliche UE	**Zusatznutzen nicht belegt**
RR = 1,008 [0,996; 1,051], p = 0,7172 502 (88,8%) vs. 499 (88,2%)	
Schwere UE	
RR = 1,503 [0,928; 2,434], p = 0,0980 39 (6,9%) vs. 26 (4,6%)	
Schwerwiegende UE	
RR = 1,067 [0,726; 1,568], p = 0,7410 49 (8,7%) vs. 46 (8,1%)	
UE, die zum Therapieabbruch führen	
RR = 1,444 [0,947; 2,201], p = 0,0878 49 (8,7%) vs. 34 (6,0%)	
UE, die zum Tode führen	
0 (0,0%) vs. 2 (0,4%)	
UE von besonderem Interesse	
Jegliche UE von besonderem Interesse mit statistischer Signifikanz	
Leber- und Gallenerkrankungen RR = 1,771 [1,387; 2,262], p < 0,0001 145 (25,7%) vs. 82 (14,5%)	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
Lungenerkrankungen RR = 3,005 [1,695; 5,328], p = 0,0002 45 (8,0%) vs. 15 (2,7%) *Krampfanfälle* RR = 8,014 [1,006; 63,867], p = 0,0494 8 (1,4%) vs. 1 (0,2%)	
Schwere UE von besonderem Interesse mit statistischer Signifikanz	
Keine statistische Signifikanz	
Schwerwiegende UE von besonderem Interesse mit statistischer Signifikanz	
Keine statistische Signifikanz	
UE von spezifischem Interesse	
MACE	
Jegliche UE 0 (0,0%) vs. 3 (0,5%) *schwere UE* 0 (0,0%) vs. 2 (0,4%) *schwerwiegende UE* 0 (0,0%) vs. 3 (0,5%) *UE, die zum Therapieabbruch bzw. Tod führen* 0 (0,0%) vs. 2 (0,4%)	
SOC und PT Ebene	
SOC *Untersuchungen - jegliche UE* RR = 1,398 [1,158; 1,688], p = 0,0005 187 (33,1%) vs. 134 (23,7%) PT *Alaninaminotransferase erhöht - jegliche UE* RR = 2,079 [1,531; 2,824] p = <.0001 110 (19,5%) vs. 53 (9,4%) PT *Aspartataminotransferase erhöht - jegliche UE* RR = 1,803 [1,057; 3,076], p = 0,0305 36 (6,4%) vs. 20 (3,5%) PT *Neutrophilenzahl erniedrigt - jegliche UE* RR = 0,091 [0,012; 0,703], p = 0,0216 1 (0,2%) vs. 11 (1,9%)	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - jegliche UE RR = 0,818 [0,677; 0,987], p = 0,0362 142 (25,1%) vs. 174 (30,7%) PT *Diarrhoe - jegliche UE* RR = 0,455 [0,272; 0,763], p = 0,0028 20 (3,5%) vs. 44 (7,8%)	
SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - jegliche UE* RR = 0,497 [0,385; 0,643], p < 0,0001 72 (12,7%) vs. 145 (25,6%) PT *Alopezie - jegliche UE* RR = 0,250 [0,151; 0,414]; p < 0,0001 18 (3,2%) vs. 72 (12,7%) PT *Ekzem - jegliche UE* RR = 0,273 [0,077; 0,974]; p = 0,0455 3 (0,5%) vs. 11 (1,9%)	
SOC *Erkrankungen des Nervensystems* keine statistische Signifikanz PT *Schwindelgefühl - jegliche UE* RR = 1,870 [1,010; 3,463]; p = 0,0465 28 (5,0%) vs. 15 (2,7%)	
SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – UE, die zum Therapieabbruch führen* keine statistische Signifikanz 7 (1,2%) vs. 0 (0,0%) PT *Dyspnoe - jegliche UE* RR = 4,293 [1,902; 9,693]; p = 0,0005 30 (5,3%) vs. 7 (1,2%) PT *Dyspnoe – UE, die zum Therapieabbruch führen* keine statistische Signifikanz 6 (1,1%) vs. 0 (0,0%)	
SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* keine statistische Signifikanz PT *Hypercholesterinaemie - jegliche UE* RR = 4,341 [1,244; 15,151]; p = 0, 0213 13 (2,3%) vs. 3 (0,5%)	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
SOC *Chirurgische und medizinische Eingriffe -jegliche UE* RR = 2,087 [1,059; 4,113], p = 0,0335 25 (4,4%) vs. 12 (2,1%)	
SOC *Augenerkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen* keine statistische Signifikanz 7 (0,9%) vs. 0 (0,0%) PT *Makulaoedem - UE, die zum Therapieabbruch führen* keine statistische Signifikanz 7 (0,9%) vs. 0 (0,0%)	
a: Der Median wurden in keinem der beiden Studienarme erreicht. Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; Gd: Gadolinium; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MACE: Major adverse cardiovascular events; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RMS: schubförmige Multiple Sklerose; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work productivity and activity impairment	

Mortalität

Bei der MS handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Zwar zeigt sich, dass die im Krankheitsverlauf fortschreitende Morbidität mit einer geringeren Lebenserwartung assoziiert ist, dennoch stellt die MS keine unmittelbar tödlich verlaufende Erkrankung dar (11). Die Mortalität wird somit nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden.

In der Nutzenkategorie Mortalität ergibt sich für die Teilpopulation RMS1 für Ponesimod daher kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Teriflunomid.

Morbidität

Der Zusatznutzen von Ponesimod in der Nutzendimension Morbidität wird anhand des Endpunktes Krankheitsschübe abgeleitet. Die Behinderungsprogression gemessen anhand des EDSS, Fatigue sowie die Läsionslast im MRT werden ergänzend dargestellt.

Schübe

Ponesimod zeigt gegenüber Teriflunomid für den Endpunkt *„Krankheitsschübe: Jährliche Schubrate bis Studienende“* eine statistisch signifikante Reduktion der Schubrate um 30,5% (Rate Ratio = 0,695 [0,570; 0,848]; p = 0,0003). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Ponesimod in der Reduktion der Schubereignisse zeigt sich auch bei Betrachtung des ersten Jahres nach Studieneinschluss (*Jährliche Schubrate bis Woche 60*, Rate Ratio = 0,730 [0,592;

0,901]; p = 0,0034) und bleibt im späteren Verlauf der Studie bestehen (*Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende*, Rate Ratio = 0,689 [0,500; 0,952]; p = 0,0237). Zudem erfahren im Ponesimod-Arm insgesamt weniger Patienten einen Schub (166 (29,3%) vs. 223 (39,4%)). Auch für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* zeigt Ponesimod eine statistische Signifikanz (HR = 0,751 [0,614; 0,918], p = 0,0052).

Durch die deutliche Reduktion der Schubrate trägt Ponesimod zur Vermeidung eines für den Patienten spürbaren Symptoms der Erkrankung bei, welches häufig mit einer Behinderungsprogression einhergeht. Dieser Vorteil gegenüber Teriflunomid besteht konstant über den gesamten Studienverlauf.

Behinderungsprogression

In Bezug auf den Endpunkt „Behinderungsprogression: Zeit bis zur 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende“ gemessen anhand der EDSS konnten zu Studienende keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Im Ponesimod-Arm wurde aber eine numerisch niedrigere Ereignisrate in Bezug auf die Anzahl der Patienten mit einer 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression beobachtet (46/ 567 (8,1%) vs. 56/ 566 (9,9%)). Die hier beobachtete Tendenz ist konsistent zu den positiven signifikanten Effekten, die bei den Schub-assoziierten Endpunkten für Ponesimod ebenfalls zu beobachten sind.

Fatigue

Ponesimod zeigt für Fatigue eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer Verschlechterung um ≥6,3 Punkte im FSIQ-RMS Symptoms Score im Vergleich zu Teriflunomid (RR = 0,811 [0,704; 0,934]; p = 0,0036). Da die Rücklaufquote des FSIQ-RMS sich in der Studie auf unter 70% belief, wird von diesem Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet.

Da die Fatigue zu einem der häufigsten Symptome der MS gehört und Fatigue den Alltag der Patienten stark beeinträchtigen kann, ist es von Vorteil, wenn sich dieses Symptom unter Einnahme eines DMT nicht weiter verschlechtert.

WPAI

Es liegen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ponesimod für die Beeinträchtigung der Aktivität gemessen anhand des WPAI vor, diese sind aber nicht klinisch relevant.

Läsionslast im MRT

Konsistent zur Verringerung der Schubrate war auch die mittels MRT bestimmte Krankheitsaktivität bei Ponesimod-Patienten deutlich niedriger als bei Patienten unter Teriflunomid. Sowohl der Anteil der Patienten mit neuen Gd+ T1-Läsionen als auch der Anteil der Patienten mit neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen war zu Studienende unter Ponesimod statistisch signifikant und mit 31,3% bzw. 16,4% in deutlichem Ausmaß verringert. Die Läsionslast ist ein zentraler Parameter in der Überwachung des Therapieerfolgs und zur Bestimmung der Krankheitsaktivität in der klinischen Praxis und wird daher ergänzend dargestellt.

Zusammenfassung Morbidität

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT Teriflunomid, die auf einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. auf der Abschwächung deutlich wahrnehmbarer Symptome infolge der deutlichen Vermeidung klinischer Schübe der MS beruht. Schubfreiheit ist eines der wichtigsten Ziele der MS-Therapie. Unter Ponesimod erleiden weniger Patienten einen Schub. Da Schübe mit einer (teils anhaltenden) Verschlechterung im EDSS-Score (und somit im Grad der Behinderung) einhergehen, kann durch Reduktion der Schubrate und der Verzögerung bis zum nächsten Schub, eine Verschlechterung in der Behinderung vermieden und für den Patienten eine längere Zeit ohne weitere Beeinträchtigung erwirkt werden. Der Vorteil von Ponesimod hinsichtlich der reduzierten Krankheitsaktivität zeigt sich auch bei den ergänzend dargestellten MRT-Parametern. Zusätzlich zur Verringerung der Krankheitsaktivität tritt unter Ponesimod eine Verschlechterung in einem der häufigsten und für den Patienten belastendsten MS-Symptome, der Fatigue, signifikant weniger auf. In der **Nutzenkategorie Morbidität** ergibt sich für die Teilpopulation RMS1 für Ponesimod insgesamt ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber Teriflunomid.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Auswertung der generischen Lebensqualität zeigten sich im SF-36-Summenscore MCS keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Auswertung im SF-36-Summenscore PCS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ponesimod bezüglich des Anteils der Patienten, die sich um ≥10,05 Punkte verschlechtert haben (RR = 0,630 [0,472; 0,840]; p = 0,0016).

Da die MS durch schwere die Lebensqualität beeinträchtigende Symptome gekennzeichnet ist und den Patienten bereits in frühen Lebensphasen betrifft, ist es von großer Bedeutung und ein wichtiges Behandlungsziel eine Verschlechterung der Lebensqualität langfristig zu vermeiden. Für Ponesimod zeigt sich durch eine moderate Verringerung des relativen Risikos für eine Verschlechterung im SF-36 Summenscore PCS eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. In der **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich für die Teilpopulation RMS1 für Ponesimod daher ein **geringer Zusatznutzen** gegenüber Teriflunomid.

Sicherheit und Verträglichkeit

Auf Ebene der Gesamtraten zeigen sich für die Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ponesimod und Teriflunomid bei *jeglichen unerwünschten Ereignissen*. Das Relative Ratio beträgt 1,008 [0,996; 1,051], p = 0,7172.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ponesimod und Teriflunomid bei *schweren unerwünschten Ereignissen*. Das Relative Risiko beträgt 1,503 [0,928; 2,434], p = 0,0980.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ponesimod und Teriflunomid bei *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*. Das Relative Risiko beträgt 1,067 [0,726; 1,568], p = 0,7410.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ponesimod und Teriflunomid bei *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*. Das Relative Risiko beträgt 1,444 [0,947; 2,201], p = 0,0878.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ponesimod und Teriflunomid bei *unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen*. Das Relative Risiko kann nicht berechnet werden (0 (0,0%) vs. 2 (0,4%)).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei den *unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse* zeigen sich für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in drei Endpunkten statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten von Ponesimod.

Ein *unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Leber- und Gallenerkrankungen)* ist im Ponesimod-Arm bei 25,7% und im Teriflunomid-Arm bei 14,5% der Patienten aufgetreten. Bei den beiden am häufigsten aufgetretenen *jeglichen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Leber- und Gallenerkrankungen)* handelt es sich in beiden Behandlungsarmen um Alaninaminotransferase erhöht und Aspartataminotransferase erhöht.

Ein *unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Lungenerkrankungen)* ist im Ponesimod-Arm bei 8,0% und im Teriflunomid-Arm bei 2,7% der Patienten aufgetreten. Bei dem am häufigsten aufgetretenen *jeglichen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Lungenerkrankungen)* handelt es sich um Dyspnoe.

Ein *unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Krampfanfälle)* ist im Ponesimod-Arm bei 1,4% und im Teriflunomid-Arm bei 0,2% der Patienten aufgetreten. Bei den *jeglichen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Krampfanfälle)* handelt es sich um generalisierter klonisch-tonischer Krampfanfall, Partielle Anfälle, Partielle Anfälle mit sekundärer Generalisation, Klonischer Krampf und Epilepsie. Von den 8 Patienten mit diesem unerwünschten Ereignis im Ponesimod-Arm hatten bereits 5 Patienten zu Baseline eine dieser Erkrankungen des Nervensystems. Da Krampfanfälle in der MS-Population allgemein häufiger auftreten, ist der Beitrag von Ponesimod zu diesen unerwünschten Ereignissen unbekannt.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

MACE

MACE (wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse) sind im Ponesimod-Arm nicht aufgetreten, im Teriflunomid-Arm bei drei Patienten. Bei zwei dieser mit Teriflunomid behandelten Patienten führte dieses unerwünschte Ereignis zum Tod.

SOC Untersuchungen

In der SOC *Untersuchungen - jegliche UE* zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid. Das Relative Risiko beträgt 1,398 [1,158; 1,688], p = 0,0005.

Statistisch signifikante Unterschiede für jegliche unerwünschten Ereignisse zeigen sich innerhalb der SOC *Untersuchungen* ebenfalls auf Ebene einzelner PT.

So liegt bei jeglichen unerwünschten Ereignissen jeweils für die PT *Alaninaminotransferase erhöht - jegliche UE* (RR = 2,079 [1,531; 2,824] p = <.0001) und die PT *Aspartataminotransferase erhöht – jegliche UE* (RR = 1,803 [1,057; 3,076], p = 0,0305) ein statistisch signifikanter Nachteil für Ponesimod vor. Dies sind bekannte Effekte, die im Zusammenhang mit der Einnahme von S1P-Modulatoren auftreten und durch den Wirkmechanismus bedingt sind. In der Regel klangen diese unerwünschten Ereignisse in der OPTIMUM-Studie unter laufender Behandlung ohne Bedarf einer Intervention ab, die weiteren Fälle nach Beendigung der Behandlung. Bei den schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sieht man bei diesen beiden Laborparametern keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, aber einen numerischen Vorteil für Ponesimod. Die schweren Fälle (>8, 10, 20-fache Erhöhung) der Alaninaminotransferase Erhöhung sind häufiger unter Teriflunomid aufgetreten (58).

Im PT *Neutrophilenzahl erniedrigt - jegliche UE* (RR = 0,091 [0,012; 0,703], p = 0,0216) tritt ein statistisch signifikanter Vorteil für Ponesimod auf. Dies ist eine Nebenwirkung, die unter Einnahme von Teriflunomid häufig auftritt und durch den weniger selektiven Wirkmechanismus von Teriflunomid bedingt ist.

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - jegliche UE* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid. Das Relative Risiko beträgt 0,818 [0,677; 0,987], p = 0,0362.

Ein statistisch signifikanter Vorteil für jegliche unerwünschten Ereignisse für Ponesimod zeigt sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* ebenfalls auf Ebene der PT *Diarrhoe - jegliche UE* (RR = 0,455 [0,272; 0,763], p = 0,0028). Diarrhö ist eine Nebenwirkung, die unter Teriflunomid-Einnahme sehr häufig auftritt.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – jegliche UE* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid. Das Relative Risiko beträgt 0,497 [0,385; 0,643], p < 0,0001.

Statistisch signifikante Unterschiede für jegliche unerwünschten Ereignisse zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* ebenfalls auf Ebene einzelner PT.

So liegt bei jeglichen unerwünschten Ereignissen jeweils für die PT Alopezie (RR = 0,250 [0,151; 0,414]; p < 0,0001) und Ekzem (RR = 0,273 [0,077; 0,974]; p = 0,0455) ein statistisch signifikanter Vorteil für Ponesimod vor. Alopezie ist eine sehr häufige Nebenwirkung unter Einnahme von Teriflunomid, die durch den weniger spezifischen Wirkmechanismus von Teriflunomid bedingt ist. Alopezie wird als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis angesehen, da sie insbesondere für weibliche Patienten eine soziale Beeinträchtigung darstellen kann.

SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Schwindelgefühl

Im PT *Schwindelgefühl - jegliche UE* tritt ein statistisch signifikanter Nachteil für Ponesimod auf. Das Relative Risiko beträgt 1,870 [1,010; 3,463]; p = 0,0465. Es handelt sich bei diesem PT um ein nicht schwerwiegendes und in der Regel vorübergehendes Ereignis, welches oftmals keiner weiteren Intervention durch den Arzt bedarf.

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

In der SOC *Erkrankungen Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – UE, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich ein numerischer Nachteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid (Ponesimod 7 (1,2%) vs. Teriflunomid 0 (0,0%)).

Unterschiede zeigen sich für die SOC *Erkrankungen Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* auch innerhalb der PT.

So liegt bei jeglichen unerwünschten Ereignissen für den PT *Dyspnoe* ein statistisch signifikanter Nachteil für Ponesimod vor. Das Relative Risiko beträgt 4,293 [1,902; 9,693]; p = 0,0005. Im PT *Dyspnoe – UE, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich ein numerischer Nachteil für Ponesimod (6 (1,1%) vs. 0 (0,0%)). Dyspnoe ist eine häufige Nebenwirkung unter Ponesimod und ist mit der Wirkstoffklasse der S1P-Modulatoren assoziiert. Ponesimod wurde bei MS-Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung untersucht. Die Veränderungen des FEV1-Werts waren in dieser Untergruppe ähnlich wie in der Untergruppe der Patienten ohne Lungenerkrankungen zu Studienbeginn. Die Veränderungen bezüglich FEV1 scheinen nach Absetzen der Behandlung teilweise reversibel zu sein.

SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypercholesterinaemie

Im PT *Hypercholesterinaemie - jegliche UE* tritt ein statistisch signifikanter Nachteil für Ponesimod auf. Das Relative Risiko beträgt 4,341 [1,244; 15,151]; p = 0, 0213. Das Auftreten einer Hypercholesterinaemie ist in der Klasse der S1P-Modulatoren bekannt.

SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe

In der SOC *Chirurgische und medizinische Eingriffe - jegliche UE* zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Ponesimod. Das Relative Risiko beträgt 2,087 [1,059; 4,113], p = 0,0335.

SOC Augenerkrankungen

In der SOC *Augenerkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich ein numerischer Nachteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid (7 (0,9%) vs. 0 (0,0%)). Die UE, die zum Therapieabbruch führen in dieser SOC sind alle durch den PT Makulaödem bestimmt.

Im PT *Makulaödem - UE, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich ein numerischer Nachteil für Ponesimod (7 (0,9%) vs. 0 (0,0%)). Das Auftreten eines Makulaödems ist eine häufige Nebenwirkung, die in der Klasse der S1P-Modulatoren auftritt und sind bei Ponesimod auch Teil des Risk Management Plan. Bei Ponesimod ist laut Fachinformation daher eine ophthalmologische Untersuchung vor Therapiebeginn vorgeschrieben. Makulaödeme sind nach Absetzen von Ponesimod reversibel.

Im Allgemeinen zeigt Ponesimod ein ähnliches Verträglichkeitsprofil wie andere S1P-Rezeptormodulatoren. Auf SOC und PT Ebene ist jedoch kein erhöhtes Risiko für Infektionen, Bradyarrhythmie, atrioventrikuläre Reizleitungsstörung und erhöhte Leberenzyme zu erkennen. Wie bei anderen S1P-Modulatoren besteht auch bei Ponesimod ein erhöhtes Risiko für Bronchokonstriktion und Makulaödem. Das Sicherheitsprofil ist bekannt, kann überwacht werden und ist für andere S1P-Modulatoren akzeptiert. Bei Betrachtung des Relativen Risiko zeigen sich bei der Auswertung der *Jeglichen UE, Schweren UE, Schwerwiegenden UE, UE, die zum Therapieabbruch führen und UE, die zum Tode führen* keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auf SOC und PT Ebene ergeben sich sowohl Vorteile als auch Nachteile für Ponesimod. Diese unerwünschten Ereignisse sind gut behandelbar und/oder nach Absetzen der Therapie reversibel.

In der **Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit** ergibt sich für die Teilpopulation RMS1 für Ponesimod daher **kein Beleg für einen Schaden** gegenüber Teriflunomid.

Gesamtschau RMS1

Ponesimod zeigt in der Teilpopulation RMS1 eine statistisch signifikante Reduktion der Schübe um 30,5% gegenüber Teriflunomid. Daher ergibt sich in der **Nutzenkategorie Morbidität** einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.**

In der **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** für Ponesimod.

Für die **Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit** ergibt sich ein ausgeglichenes Bild zwischen den Behandlungsarmen, sodass **kein Beleg für einen Schaden** für Ponesimod abgeleitet werden kann.

Zusammenfassend ergibt sich für die RMS1 der therapienaiven sowie der vorbehandelten, aber nicht hochaktiven Patienten in der Gesamtschau durch die erhöhte Wirksamkeit bei einem ausgeglichenen Sicherheitsprofil ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

RMS2 (Erwachsene Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der zVT Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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 4-150: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
RMS1	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
RMS2	kein Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). 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[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) 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.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] 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.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Ponvory. Stand: Mai 2021*. 2021 [10.06.2021]. www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-344. Ponesimod zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS). 28. Januar 2021* 2021.
3. AM-NutzenV. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. 2019 [07.12.2020]. https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 20. November 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 24.02.2021 B1, in Kraft getreten am 25. Februar 2021*. 2020 [04.03.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2409/VerfO_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf.
5. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 980. Ozanimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A20-59. Stand: 13.10.2020*. 2020 [27.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3833/2020-07-15_Nutzenbewertung-IQWIG_Ozanimod_D-567.pdf.
6. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 2020. Teriflunomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A13-38. Stand: 20.12.2013*. 2013 [14.04.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-398/2013-12-20_A13-38_Teriflunomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
7. IQWiG. *Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020*. 2020 [11.03.2021]. https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
8. 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):451-455.
9. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, et al. *Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020)*. 2020. https://training.cochrane.org/handbook.
10. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 26 March 2015. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2*. 2015 [22.04.2021]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf.
11. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. *Mortality in patients with multiple sclerosis*. Neurology. 2013;81(2):184-192.
12. ACTELION Pharmaceuticals Ltd. *Clinical Trial Protocol. Protocol AC-058B301. OPTIMUM: Oral Ponesimod versus Teriflunomide In relapsing MUltiple sclerosis. Final Version 7. 5 December 2018*. 2018.

13. Hemmer B. *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. S2k-Leitlinie. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. AWMF-Registernummer: 030/050* 2021 [18.05.2021]. www.dgn.org/leitlinien.
14. Uitdehaag BMJ. *Disability Outcome Measures in Phase III Clinical Trials in Multiple Sclerosis*. CNS drugs. 2018;32(6):543-558.
15. Kalincik T. *Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review*. Neuroepidemiology. 2015;44(4):199-214.
16. Inusah S, Sormani MP, Cofield SS, Aban IB, Musani SK, Srinivasasainagendra V, et al. *Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis*. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2010;16(12):1414-1421.
17. Hirst C, Ingram G, Pearson O, Pickersgill T, Scolding N, Robertson N. *Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis*. Journal of neurology. 2008;255(2):280-287.
18. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, Lorscheider J, Havrdova E, Horakova D, et al. *Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis*. Annals of neurology. 2016;80(1):89-100.
19. Novotna M, Paz Soldán MM, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, et al. *Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis*. Neurology. 2015;85(8):722-729.
20. Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ, Johnson KP. *Burden of a multiple sclerosis relapse: the patient's perspective*. Patient. 2012;5(1):57-69.
21. Halper J. *The psychosocial effect of multiple sclerosis: the impact of relapses*. J Neurol Sci. 2007;256 Suppl 1:S34-38.
22. Kalb R. *The emotional and psychological impact of multiple sclerosis relapses*. J Neurol Sci. 2007;256 Suppl 1:S29-33.
23. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. *Multiple sclerosis*. The Lancet. 2018;391(10130):1622-1636.
24. Dobson R, Giovannoni G. *Multiple sclerosis - a review*. Eur J Neurol. 2019;26(1):27-40.
25. Kurtzke JF. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology. 1983;33(11):1444-1452.
26. Goldman MD, Motl RW, Rudick RA. *Possible clinical outcome measures for clinical trials in patients with multiple sclerosis*. Ther Adv Neurol Disord. 2010;3(4):229-239.
27. Fox EJ, Rhoades RW. *New treatments and treatment goals for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. Curr Opin Neurol. 2012;25 Suppl:S11-19.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose). Vom 7. Januar 2021*. 2021 [10.05.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4651/2021-01-07_AM-RL-XII_Ozanimod_D-567_BAnz.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab. Vom 2. August 2018*. 2018 [27.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3434/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_BAnz.pdf.
30. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. *Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS)*

and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. BMC neurology. 2014;14:58.

31. Strober L, DeLuca J, Benedict RH, Jacobs A, Cohen JA, Chiaravalloti N, et al. *Symbol Digit Modalities Test: A valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis*. Mult Scler. 2019;25(13):1781-1790.
32. Drake AS, Weinstock-Guttman B, Morrow SA, Hojnacki D, Munschauer FE, Benedict RHB. *Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test*. Multiple Sclerosis Journal. 2009;16(2):228-237.
33. Costa SL, Genova HM, DeLuca J, Chiaravalloti ND. *Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future*. Mult Scler. 2017;23(6):772-789.
34. Brochet B, Ruet A. *Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes*. Front Neurol. 2019;10:261.
35. Janssen Research and Development. *THE FATIGUE SYMPTOMS & IMPACTS QUESTIONNAIRE - RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS (FSIQ-RMS) User Manual. June 2021*. 2021.
36. Food and Drug Administration (FDA). *Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Guidance for Industry*. 2009 [27.10.2020]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims.
37. Hudgens S, Schüler R, Stokes J, Eremenco S, Hunsche E, Leist TP. *Development and Validation of the FSIQ-RMS: A New Patient-Reported Questionnaire to Assess Symptoms and Impacts of Fatigue in Relapsing Multiple Sclerosis*. Value Health. 2019;22(4):453-466.
38. Actelion Pharmaceuticals Ltd. *Patient Reported Outcomes Evidence Package. Patient Reported Outcome (PRO) Evidence Dossier for the Fatigue Symptoms and Impacts. Questionnaire-relapsing Multiple Sclerosis (FSIQ-RMS). JNJ-67896153 / ACT-128800 / (ponesimod). 12 December 2019*. 2019.
39. Boyanova N, Davies E, Hudgens S, Jamieson C, Keenan A. *ESTABLISHING A CLINICALLY MEANINGFUL THRESHOLD FOR PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS SUFFERING FROM FATIGUE ON THE FATIGUE SYMPTOMS AND IMPACTS QUESTIONNAIRE-RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS (FSIQ-RMS). Poster ID #C20*. 2019.
40. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e. V. (DMSG). *Fatigue. Letzte Aktualisierung: 16.04.2021*. 2021 [10.05.2021]. https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/ms-behandeln/symptomatische-therapie/fatigue/.
41. Yalcin I, Bump RC. *Validation of two global impression questionnaires for incontinence*. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):98-101.
42. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. *The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument*. Pharmacoeconomics. 1993;4(5):353-365.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Fremanezumab. Vom 7. November 2019*. 2019 [10.05.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG.pdf.
44. Cook SD, Dhib-Jalbut S, Dowling P, Durelli L, Ford C, Giovannoni G, et al. *Use of Magnetic Resonance Imaging as Well as Clinical Disease Activity in the Clinical Classification of Multiple Sclerosis and Assessment of Its Course: A Report from an*

International CMSC Consensus Conference, March 5-7, 2010. Int J MS Care. 2012;14(3):105-114.
45. Sailer M. *Kapitel 12: Magnetresonanztomografie. in: Multiple Sklerose. Schmidt, R.M.; Hoffmann, F.; Faiss, J.H.; Köhler, W. Zettl, U.*: Elsevier Health Sciences; 2017.
46. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs*. Med Care. 1993;31(3):247-263.
47. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. Med Care. 1992;30(6):473-483.
48. Mapi Research Trust. *SF-12 Health Survey (SF-12® / SF-12v2®). Last update: November 2020*. 2020 [23.03.2021]. https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/sf-12-health-survey.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siltuximab. Vom 4. Dezember 2014*. 2014 [10.05.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3021/2014-12-04_AM-RL-XII_Siltuximab_2014-06-15-D-119_TrG.pdf.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Guselkumab. Vom 17. Mai 2018*. 2018 [10.05.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4987/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_TrG.pdf.
51. Hauser SL, Oksenberg JR. *The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration*. Neuron. 2006;52(1):61-76.
52. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, et al. *Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis*. J Neurol Sci. 2017;372:331-341.
53. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. *The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults*. Am J Psychiatry. 2011;168(12):1266-1277.
54. The Columbia Lighthouse Project. *The Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Supporting Evidence*. 2020 [14.05.2021]. https://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/CSSRS_Supporting-Evidence_Book_2020-01-14.pdf.
55. Madan A, Frueh BC, Allen JG, Ellis TE, Rufino KA, Oldham JM, et al. *Psychometric Reevaluation of the Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Findings From a Prospective, Inpatient Cohort of Severely Mentally Ill Adults*. J Clin Psychiatry. 2016;77(7):e867-873.
56. Youngstrom EA, Hameed A, Mitchell MA, Van Meter AR, Freeman AJ, Algorta GP, et al. *Direct comparison of the psychometric properties of multiple interview and patient-rated assessments of suicidal ideation and behavior in an adult psychiatric inpatient sample*. J Clin Psychiatry. 2015;76(12):1676-1682.
57. Mundt JC, Greist JH, Gelenberg AJ, Katzelnick DJ, Jefferson JW, Modell JG. *Feasibility and validation of a computer-automated Columbia-Suicide Severity Rating Scale using interactive voice response technology*. J Psychiatr Res. 2010;44(16):1224-1228.
58. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Hennessy B, Scherz T, Linscheid P, et al. *Ponesimod Compared with Teriflunomide in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis in the*

Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2021.

59. NCT02425644. *ClinicalTrials.gov: Oral Ponesimod Versus Teriflunomide In Relapsing MUltiple Sclerosis*. 2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425644.
60. EU-CTR. *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 Sclerosis*. 2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000540-10.
61. NCT02425644. *WHO ICTRP: Oral Ponesimod Versus Teriflunomide In Relapsing MUltiple Sclerosis*. 2015. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02425644.
62. EUCTR2012-000540-10-DE. *WHO ICTRP: International clinical trial to compare ponesimod and teriflunomide in relapsing multiple sclerosis*. 2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000540-10.
63. Actelion Pharmaceuticals Ltd. *Clinical Study Report AC-058B201. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup, dose-finding study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of three doses of ponesimod (ACT-128800), an oral S1P1 receptor agonist, administered for twenty-four weeks in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. 31 January 2013* 2013.
64. NCT01006265. *ClinicalTrials.gov: Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of ACT-128800 in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis*. 2009. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006265.
65. Actelion Pharmaceuticals Ltd. *EU-CTR: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose finding study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of three doses of ACT-128800, an oral S1P1 receptor agonist, administered for twenty-four weeks in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006786-92.
66. Olsson T, Boster A, Fernandez O, Freedman MS, Pozzilli C, Bach D, et al. *Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised phase II trial*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2014;85(11):1198-1208.
67. Actelion Pharmaceuticals Ltd. *Final Clinical Study Report. 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 Sclerosis. OPTIMUM: Oral Ponesimod versus Teriflunomide In relapsing MUltiple sclerosis. Protocol AC-058B301; Phase 3 Confirmatory. JNJ-67896153/ACT-128800 / (ponesimod). 5 February 2020. 2.0*. 2020.
68. European Medicines Agency (EMA). *CHMP day 180 list of outstanding issues. Ponvory (ponesimod). Procedure no. EMEA/H/C/005163. EMA/CHMP/48450/2021. 28 January 2021*. 2021.
69. European Medicines Agency (EMA). *CHMP Assessment report. PONVORY. 25 March 2021. EMA/CHMP/35746/2021*. 2021 [14.05.201]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/ponvory#opinion-section.
70. NCT02907177. *Clinical Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Placebo in Subjects With Active Relapsing Multiple Sclerosis Who Are Treated With Dimethyl Fumarate (Tecfidera®)*. 2017. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02907177.
71. Food and Drug Administration (FDA). *SPECIAL PROTOCOL ASSESSMENT. Reference ID: 3803374*. 2015.

72. Actelion Clinical Research Inc. *IND 101722 ponesimod: -2 questions for clarification on No SPA agreement letter for Study AC-058B302 (Email by Patricia Palumbo, September 9, 2015)*. 2015.
73. Weih M, Roßnagel F, Dikow H, Wehrle K, Braune S, Bergmann A. *[Data on multiple sclerosis in Germany and their representation in the ambulatory registry NeuroTransData (NTD) network]*. Fortschr Neurol Psychiatr. 2020;88(6):379-385.
74. Janssen-Cilag GmbH. *Zusatzanalysen zur Studie OPTIMUM. 09.06.2021*. 2021.
75. Ware JE, Kosinski M, Bjorner JB, Turner-Bowker DM, Gandek B, Maruish ME. *User's manual for the SF-36v2 Health Survey (2nd edition). Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated*. 2007.
76. ACTELION Pharmaceuticals Ltd. *STATISTICAL ANALYSIS PLAN FOR CLINICAL STUDY REPORT ACT-128800. 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 sclerosis. Final Version 2.0. 20 June 2019* 2019.
77. Actelion Pharmaceuticals Ltd. *Final Clinical Study Report. 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 Sclerosis. OPTIMUM: Oral Ponesimod versus Teriflunomide In relapsing MUltiple sclerosis. Protocol AC-058B301; Phase 3 Confirmatory. JNJ-67896153/ACT-128800 / (ponesimod). 24 January 2020. 1.0*. 2020.
78. ACTELION Pharmaceuticals Ltd. *Clinical Trial Protocol. Ponesimod / ACT-128800. Relapsing Multiple Sclerosis. Protocol AC-058B301. OPTIMUM: Oral Ponesimod versus Teriflunomide In relapsing MUltiple sclerosis 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 sclerosis. Final Version 1. 6 January 2015*. 2015.
79. ACTELION Pharmaceuticals Ltd. *Clinical Trial Protocol. Ponesimod / ACT-128800. Relapsing Multiple Sclerosis. Protocol AC-058B301. OPTIMUM: Oral Ponesimod versus Teriflunomide In relapsing MUltiple sclerosis 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 sclerosis. Final Version 2. 29 April 2015* 2015.
80. ACTELION Pharmaceuticals Ltd. *Clinical Trial Protocol. Ponesimod / ACT-128800. Relapsing Multiple Sclerosis. Protocol AC-058B301. OPTIMUM: Oral Ponesimod versus Teriflunomide In relapsing MUltiple sclerosis 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 sclerosis. Final Version 3. 16 July 2015* 2015.
81. ACTELION Pharmaceuticals Ltd. *Clinical Trial Protocol. Ponesimod / ACT-128800. Relapsing Multiple Sclerosis. Protocol AC-058B301. OPTIMUM: Oral Ponesimod versus Teriflunomide In relapsing MUltiple sclerosis 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 sclerosis. Final Version 4. 5 February 2016* 2016.
82. ACTELION Pharmaceuticals Ltd. *Clinical Trial Protocol. Ponesimod / ACT-128800. Relapsing Multiple Sclerosis. Protocol AC-058B301. OPTIMUM: Oral Ponesimod versus Teriflunomide In relapsing MUltiple sclerosis 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 sclerosis. Final Version 5. 14 November 2016*. 2016.

83. ACTELION Pharmaceuticals Ltd. *Clinical Trial Protocol. Ponesimod / ACT-128800. Relapsing Multiple Sclerosis. Protocol AC-058B301. OPTIMUM: Oral Ponesimod versus Teriflunomide In relapsing MUltiple sclerosis 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 sclerosis. Final Version 6. 30 August 2017* 2017.
84. ACTELION Pharmaceuticals Ltd. *STATISTICAL ANALYSIS PLAN FOR CLINICAL STUDY REPORT ACT-128800. 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 sclerosis. Final Version 1.0. 11 December 2018*. 2018.

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[21]] – 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

[21] 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	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.04.2021	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp multiple sclerosis/	3.608
2	(ms or rms or rrms).ti,ab.	20.333
3	(multiple scleros* or multiple* skleros* or disseminated scleros* or encephalomyelitis disseminata or transverse myelitis).mp.	11.282
4	1 or 2 or 3	24.265
5	(ponesimod or ponvory).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	65
6	(act 128800 or act128800 or rg 3477 or rg3477 or JNJ-67896153 or JNJ67896153).mp.	13
7	5 or 6	73
8	4 and 7	44
9	remove duplicates from 3	**42**

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to April 21, 2021
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	22.04.2021
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision) (9) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (8)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp multiple sclerosis/	60.925
2	(ms or rms or rrms).ti,ab.	365.771
3	(multiple scleros* or multiple* skleros* or disseminated scleros* or encephalomyelitis disseminata or transverse myelitis).mp.	89.341
4	1 or 2 or 3	411.509
5	(ponesimod or ponvory).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	67
6	(act 128800 or act128800 or rg 3477 or rg3477 or JNJ-67896153 or JNJ67896153).mp.	5
7	5 or 6	67
8	4 and 7	35
9	randomized controlled trial.pt.	527.450
10	controlled clinical trial.pt.	94.123
11	randomized.ti,ab.	618.467
12	placebo.ab.	217.221
13	clinical trials as topic.sh.	195.555
14	randomly.ab.	355.708
15	trial.ti.	238.496
16	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	1.400.270
17	exp animals/ not humans.sh.	4.815.222
18	16 not 17	1.291.121
19	randomized controlled trial.pt.	527.450
20	randomized.mp.	932.835
22	placebo*.mp.	238.681
22	19 or 20 or 21	1.004.459
23	8 and 18	15
24	18 and 22	8
25	23 or 24	15
26	limit 25 to (english or german)	15

27	remove duplicates from 26	**15**

Datenbankname	Embase 1974 to 2021 April 21
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	22.04.2021
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (8)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp multiple sclerosis/	136.334
2	(ms or rms or rrms).ti,ab.	509.651
3	(multiple scleros* or multiple* skleros* or disseminated scleros* or encephalomyelitis disseminata or transverse myelitis).mp.	152.409
4	1 or 2 or 3	581.923
5	exp ponesimod/	172
6	(ponesimod or ponvory).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	180
7	(act 128800 or act128800 or rg 3477 or rg3477 or JNJ-67896153 or JNJ67896153).mp.	42
8	854107-55-4.rn.	138
9	5 or 6 or 7 or 8	189
10	4 and 9	116
11	random*.tw.	1.675,594
12	placebo*.mp.	476.375
13	double-blind*.tw.	222.165
14	11 or 12 or 13	1.937.374
15	10 and 14	54
16	15 not medline.cr.	53
17	limit 16 to (english or german)	53
18	remove duplicates from 17	**52**

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
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	13.04.2021
Suchstrategie in Advanced Search	ponesimod OR ponvory OR ACT128800 OR ACT-128800 OR RG3477 OR RG-3477 OR JNJ67896153 OR JNJ-67896153 [Other terms]
Einschränkung	Keine Einschränkungen
Treffer	**14**

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.04.2021
Suchstrategie	ponesimod OR ponvory OR ACT128800 OR ACT-128800 OR RG3477 OR RG-3477 OR JNJ67896153 OR JNJ-67896153
Einschränkung	Keine Einschränkungen
Treffer	**7**

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	20.04.2021
Suchstrategie in Basic Search	ponesimod OR ponvory OR ACT128800 OR ACT-128800 OR RG3477 OR RG-3477 OR JNJ67896153 OR JNJ-67896153
Einschränkung	Keine Einschränkungen
Treffer	98 records for **20 trials**

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

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Anonymous. Correction: Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised phase II trial (Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry DOI: 10.1136/jnnp-2013-307282). Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2019;90(11):E7.	Komparator
2	Chua GN, Tervonen T, Beyer A, Hennessy B, Brooks A. PND103 Patient Preferences for Multiple Sclerosis Treatment during a Phase 3 Trial. Value in health. 2020;23(Supplement 2):S641.	Publikationstyp
3	Fox R, Burcklen M, Hennessy B, Scherz T, Linscheid P, Pirozek-Lawniczek M, et al. Ponesimod versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: Efficacy results from the OPTIMUM phase 3 randomised, double-blind superiority study. Eur J Neurol. 2020;27(Supplement 1):338.	Publikationstyp
4	Fox R, Kappos L, Burcklen M, Hennessy B, Scherz T, Linscheid P, et al. Effect on disability measures and msfc in patients with relapsing multiple sclerosis from the phase 3 ponesimod versus teriflunomide optimum study. Multiple Sclerosis Journal. 2020;26(3 SUPPL):216-217.	Publikationstyp
5	Kappos L, Burcklen M, Hennessy B, Scherz T, Linscheid P, Pirozek-Lawniczek M, et al. Effect of oral ponesimod on clinical disease activity and mri-based outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis: Phase 3 optimum study. Multiple Sclerosis Journal. 2020;26(3 SUPPL):151-152.	Publikationstyp
6	Kappos L, Burcklen M, Hennessy B, Scherz T, Linscheid P, Pirozek-Lawniczek M, et al. Efficacy and safety of ponesimod compared to teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis: Results of the randomized, active-controlled, double-blind, parallel-group phase 3 OPTIMUM study. Multiple Sclerosis Journal. 2019;25(Supplement 2):30-31.	Publikationstyp
7	Kappos L, Sprenger T, Burcklen M, Hennessy B, Vaclavkova A, Scherz T, et al. Safety and tolerability of ponesimod compared to teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis: Results of the randomized, active-controlled, double-blind, parallel-group phase 3 optimum study. Neurology. 2020;94(15 Supplement).	Publikationstyp
8	Rizvi SA. Disease-Modifying Agents. Current Clinical Neurology. 2020:137-157.	Publikationstyp
9	Sprenger T, Vaclavkova A, Burcklen M, Hennessy B, Walter V, Scherz T, et al. Cardiac safety of ponesimod in relapsing multiple sclerosis in the randomized, active-controlled, doubleblind, parallel-group phase 3 optimum study. Multiple Sclerosis Journal. 2020;26(3 SUPPL):211.	Publikationstyp
10	Vidal-Jordana A. New Advances in Disease-Modifying Therapies for Relapsing and Progressive Forms of Multiple Sclerosis. Neurologic Clinics. 2018;36(1):173-183	Publikationstyp

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

Tabelle 4-151 (Anhang 4-D1): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-8)
ClinicalTrials.gov	14	13	1
EU-CTR	7	6	1
WHO ICTRP	20	18	2
Summe	41	37	4

Tabelle 4-152 (Anhang 4-D1): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	**Register-nummer**	**Referenz der ausgeschlossenen Studien**	**Ausschluss-grund**
ClinicalTrials.gov			
01	NCT00852670	Actelion. October 2008. Clinicaltrials.gov: ACT-128800 in Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00852670	Population
02	NCT01006265	Actelion. October 1 2009. Clinicaltrials.gov: Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of ACT-128800 in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006265	Komparator
03	NCT01093326	Actelion. May 12 2010. Clinicaltrials.gov: Clinical Study to Investigate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Ponesimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093326	Komparator
04	NCT01208090	Actelion. October 2010. Clinicaltrials.gov: ACT-128800 in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208090	Population

Nr.	Register-nummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
05	NCT02029482	Actelion. April 2010. Clinicaltrials.gov: Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACT-128800 in Healthy Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029482	Population
06	NCT02068235	Actelion. August 2014. Clinicaltrials.gov: Study to Investigate the Absolute Bioavailability of a Single Oral Dose of Ponesimod in Healthy Male Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068235	Population
07	NCT02126956	Actelion. March 2009. Clinicaltrials.gov: Mass Balance, Pharmacokinetics, and Metabolism of 14C-labeled ACT-128800 Administered to Healthy Male Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02126956	Population
08	NCT02136888	Actelion. August 2011. Clinicaltrials.gov: Study of the Electrocardiographic Effects of Ponesimod in Healthy Male and Female Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136888	Population
09	NCT02223832	Actelion. February 2009. Clinicaltrials.gov: Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of ACT-128800 in Japanese and Caucasian Healthy Male and Female Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02223832	Population
10	NCT02461134	Actelion. September 29 2016. Clinicaltrials.gov: Clinical Study to Investigate the Biological Activity, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ponesimod in Subjects With Symptomatic Chronic GVHD https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461134	Population
11	NCT02907177	Actelion. March 30 2017. Clinicaltrials.gov: Clinical Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Placebo in Subjects With Active Relapsing Multiple Sclerosis Who Are Treated With Dimethyl Fumarate (Tecfidera®) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02907177	Intervention
12	NCT03232073	Actelion. July 5 2017. Clinicaltrials.gov: Long-term Extension to Study AC-058B301 to Investigate Safety, Tolerability and Disease Control of Ponesimod 20 mg in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232073	Komparator
13	NCT03882255	Janssen Pharmaceutica N.V. - Belgium. March 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Ponesimod in Healthy Adult Participants Receiving Propranolol at Steady State https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03882255	Population
EU-CTR			
14	2008-001443-19	Actelion Pharmaceuticals Ltd. 2008. EU-CTR: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase IIa study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of ACT-128800, an S1P1 receptor agonist, administered for 6 weeks to subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001443-19	Population

Nr.	Register-nummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
15	2008-006786-92	Actelion Pharmaceuticals Ltd. 2009. EU-CTR: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose finding study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of three doses of ACT-128800, an oral S1P1 receptor agonist, administered for twenty-four weeks in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006786-92	Komparator
16	2009-011470-15	Actelion Pharmaceuticals Ltd. 2010. EU-CTR: Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group extension to study AC 058B201 to investigate the long-term safety, tolerability, and efficacy of 10, 20, and 40 mg/day ponesimod, an oral S1P1 receptor agonist, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011470-15	Komparator
17	2010-019283-36	Actelion Pharmaceuticals Ltd. 2010. EU-CTR: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of two doses of ACT-128800, an oral S1P1 receptor agonist, administered up to twenty-eight weeks in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019283-36	Komparator
18	2012-000541-12	Actelion Pharmaceuticals Ltd. 2016. EU-CTR: Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, add-on, superiority study to compare the efficacy and safety of ponesimod to placebo in subjects with active relapsing multiple sclerosis who are treated with dimethyl fumarate (Tecfidera®) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000541-12	Intervention
19	2016-004719-10	Actelion Pharmaceuticals Ltd. 2017. EU-CTR: 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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004719-10	Komparator
WHO ICTRP			
20	2008-001443-19	Actelion Pharmaceuticals Ltd. 2008. WHO ICTRP: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase IIa study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of ACT-128800, an S1P1 receptor agonist, administered for 6 weeks to subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001443-19	Population

Nr.	Register-nummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
21	2008-006786-92	Actelion Pharmaceuticals Ltd. 2009. WHO ICTRP: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose finding study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of three doses of ACT-128800, an oral S1P1 receptor agonist, administered for twenty-four weeks in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2008-006786-92	Komparator
22	2009-011470-15	Actelion Pharmaceuticals Ltd. 2010. WHO ICTRP: Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group extension to study AC 058B201 to investigate the long-term safety, tolerability, and efficacy of 10, 20, and 40 mg/day ponesimod, an oral S1P1 receptor agonist, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011470-15	Komparator
23	2010-019283-36	Actelion Pharmaceuticals Ltd. 2010. WHO ICTRP: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of two doses of ACT-128800, an oral S1P1 receptor agonist, administered up to twenty-eight weeks in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019283-36	Komparator
24	2012-000541-12	Actelion Pharmaceuticals Ltd. 2016. WHO ICTRP: Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, add-on, superiority study to compare the efficacy and safety of ponesimod to placebo in subjects with active relapsing multiple sclerosis who are treated with dimethyl fumarate (Tecfidera®) - POINT. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000541-12	Intervention
25	2016-004719-10-ES	Actelion Pharmaceuticals Ltd. 2017. WHO ICTRP: 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 - OPTIMUM LT. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004719-10	Komparator
26	2016-004719-10-PL	Actelion Pharmaceuticals Ltd. 2017. WHO ICTRP: 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 - OPTIMUM LT. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004719-10	Komparator
27	NCT00852670	Actelion. 2009. WHO ICTRP: Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase IIa Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of ACT-128800, an S1P1 Receptor Agonist, Administered for 6 Weeks to Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00852670	Population

Nr.	Register-nummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
28	NCT01006265	Actelion. 2009. WHO ICTRP: Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Dose-finding Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Three Doses of ACT-128800, an Oral S1P1 Receptor Agonist, Administered for Twenty-four Weeks in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01006265	Komparator
29	NCT01093326	Actelion. 2010. WHO ICTRP: Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group Extension to Study AC-058B201 to Investigate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Three Doses of Ponesimod, an Oral S1P1 Receptor Agonist, in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01093326	Komparator
30	NCT02029482	Actelion. 2014. WHO ICTRP: Single-center, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-group, Up-titration Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Increasing Doses of ACT-128800 in Healthy Male and Female Subjects. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02029482	Population
31	NCT02068235	Actelion. 2014. WHO ICTRP: Single-center, Open-label, Randomized, Two-way Crossover Study to Investigate the Absolute Bioavailability of a Single Oral Dose of Ponesimod in Healthy Male Subjects. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02068235	Population
32	NCT02126956	Actelion. 2014. WHO ICTRP: Single-center, Open-label Study With 14C-labeled ACT-128800 to Investigate the Mass Balance, Pharmacokinetics, and Metabolism Following Single Oral Administration to Healthy Male Subjects. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02126956	Population
33	NCT02136888	Actelion. 2014. WHO ICTRP: A Single-center, Double-blind, Randomized, Placebo- and Positive-controlled, Parallel-group, Multiple-dose, Up-titration Study of the Electrocardiographic Effects of Ponesimod in Healthy Male and Female Subjects. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02136888	Population
34	NCT02223832	Actelion. 2014. WHO ICTRP: Single-center, Open-label, Parallel-group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of a Single Dose of 40 mg ACT-128800 in Japanese and Caucasian Healthy Male and Female Subjects. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02223832	Population
35	NCT02461134	Actelion. 2015. WHO ICTRP: A Phase 2, Open-label, Single-arm, Intra-subject Dose-escalation Study to Investigate the Biological Activity, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ponesimod in Subjects With Symptomatic Moderate or Severe Chronic GVHD Inadequately Responding to First or Second Line Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02461134	Population

Nr.	Register-nummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
36	NCT02907177	Actelion. 2016. WHO ICTRP: Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, add-on, Superiority Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Placebo in Subjects With Active Relapsing Multiple Sclerosis Who Are Treated With Dimethyl Fumarate (Tecfidera®). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02907177	Intervention
37	NCT03882255	Janssen Pharmaceutica N.V. - Belgium. 2019. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blind, Parallel-group, 2-period, Placebo-controlled, Phase 1 Study to Investigate the Effects on Heart Rate, Blood Pressure, and Pharmacokinetic Interactions of the Up-titration Regimen of Ponesimod in Healthy Adult Subjects Receiving Propranolol at Steady State. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03882255	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 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-153 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 4-153 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-153 (Anhang 4-E): Studiendesign und -methodik für Studie OPTIMUM

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Studienziel Das primäre Ziel der Studie OPTIMUM war es zu bestimmen, ob Ponesimod effektiver als Teriflunomid in Hinblick auf die Reduktion von Schüben bei Patienten mit RMS ist. Sekundäre Studienziele • Bewertung der Wirksamkeit von Ponesimod auf die Behinderungsprogression und andere Aspekte der Krankheitskontrolle für die Multiple Sklerose (MS) • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ponesimod bei Patienten mit RMS
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die OPTIMUM-Studie war eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase 3 Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Studie wurde angelegt, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ponesimod 20 mg versus Teriflunomid 14 mg bei erwachsenen Patienten mit schubförmigen MS-Verläufen zu untersuchen. Die Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis in eine der beiden Gruppen Ponesimod 20 mg oder Teriflunomid 14 mg randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1: Protokollversion 2.0 – 29.04.2015 • Einführung einer Substudie, die die Patientenpräferenzen für verschiedene Therapie-Outcomes bei MS untersucht und mit Hilfe eines elektronischen Fragebogens durchgeführt wird. • Dauerhaftes Absetzen des Studienmedikamentes bei männlichen Probanden, deren Partnerin während der Einnahme des Studienmedikaments schwanger werden, da Teriflunomid im Sperma nachgewiesen werden kann. Die Behandlungszuweisung wird unverblindet erfolgen, um das Risiko für den Fötus bei einer fortgesetzten Schwangerschaft, bei den Probanden die Teriflunomid erhalten, zu diskutieren. • Im IDMC (Independent Data Monitoring Committee) wird auch ein Neurologe mit MRT-Expertise tätig sein. • Es wurden neue Behandlungen zugelassen. Korrektur zur zugelassenen Dosis von Aubagio® wurde hinzugefügt. Amendment 2: Protokollversion 3.0 – 16.07.2015 • Immunsuppressive Therapien einschließlich Natalizumab sowie neue neurologische Symptome in

		den 6 Monaten vor Screening werden als Ausschlusskriterium hinzugefügt. • Da Multiple Sklerose mit erhöhtem Suizidrisiko einhergeht, wird beginnend mit Baseline jährlich die elektronische selbstbewertete Version des eC-SSRS erhoben. • Vierwöchentliche Untersuchungen der Gesamtzahl der Lymphozyten und der weißen Blutkörperchen während der ersten 24 Wochen der Studie, danach Untersuchungen alle 12 Wochen bis Woche 108 werden eingeführt, um das Risiko eines unkontrollierten Sinkens der Gesamtzahl zu überwachen. • Das Zentrallabor informiert die leitenden Prüfärzte und den Sponsor, wann immer erhöhte WBC- oder Lymphozyten-Gesamtzahlen gemessen werden, da es ein Hinweis auf Krankheiten sein kann und keine Gefahr der Entblindung birgt. • Probanden, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrechen, nehmen an der Post-Treatment-Observation Period (PTOP) teil, nachdem sie die Sicherheits-Follow-Up-Periode von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen haben. • Der Zeitpunkt des Auftretens und der Zeitpunkt des Abklingens für ein unerwünschtes Ereignis, die während des kardialen Monitorings an Tag 1 und am ersten Tag der erneuten Verabreichung des Studienmedikaments (falls zutreffend) auftreten, müssen direkt auf der Seite „Adverse Event“ des eCRF vom Administrator der ersten Dosis erfasst werden. • Neben der Ausbildung und der Zertifizierung im EDSS-Scoring mit dem Neurostatus®-Scoring-Tool müssen die Ärzte, die die Rolle des Wirksamkeitsbeurteilers übernehmen, über ausreichende Vorerfahrung in der Betreuung und Behandlung von Patienten mit MS verfügen. • Das Einschlusskriterium 3 wurde dahingehend geändert, dass der EDSS-Basisscore mindestens 30 Tage nach dem Auftreten eines Schubes erhoben werden muss. • Um sicherzustellen, dass die EDSS-Bewertung bei zwei aufeinanderfolgenden Besuchen mindestens 10 Wochen und nicht mehr als 14 Wochen auseinander liegt, müssen die EDSS-Bewertungen während des Zeitfensters der Besuche (d. h. ± 7 Tage) ohne zusätzliches Zeitfenster durchgeführt werden. • Vitalparameteruntersuchungen werden hinzugefügt, um Anzeichen von Krankheiten so früh wie möglich zu erkennen.

		• Zur Prüfung der Compliance wird das Protokoll über die Behandlung mit dem elektronischen Tagebuch der Probanden abgeglichen. <u>Amendment 3: Protokollversion 4.0 – 05.02.2016</u> • Um die Variabilität innerhalb und zwischen den Standorten zu verringern, muss an allen Standorten ein standardisiertes Verfahren für die Meldung und Bestätigung der Rückfälle befolgt werden. Dazu gehörte die Einbeziehung eines Fragebogens zur Schubbeurteilung in die Studie (basierend auf Telefonaten und Besuchen). • Klarstellung, dass der behandelnde Neurologe die EDSS- und FS-Bewertung nicht durchführen sollte und dass niemand die EDSS- und FS-Scores, die vom Wirksamkeitsbeurteiler aufgezeichnet wurden, verändern darf. • Es werden nur Probanden mit schwerwiegenden Protokollabweichungen von der Population ausgeschlossen. • Eine Analyse wird eingeführt, die alle neuen oder sich verschlechternde neurologischen Symptome zusammenfasst, die für eine Bewertung eines Schubes gebraucht werden. Die Symptome werden auch erfasst, wenn sie nicht zu einem Schub führen. • MRT-Marker wurden als ein Element eingeführt, welche die weitere Untersuchung einer möglichen progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) und anderer opportunistischer Infektionen des zentralen Nervensystems (CNS) einleitet. • Schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (*Major Adverse Cardiovascular Events*, (MACE) werden von einem MACE-Entscheidungsgremium bewertet. <u>Amendment 4: Protokollversion 5.0 – 14.11.2016</u> • Das Verfahren zur Untersuchung der Teriflunomid Plasmakonzentration, nachdem ein Patient die Studienmedikation abgesetzt hat, wurde modifiziert und nicht bei Follow-Up-Besuch 1 und Follow-Up-Besuch 2 durchgeführt (15 bzw. 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation). <u>Amendment 5: Protokollversion 6.0 – 30.08.2017</u> • Die Prüfung der Teriflunomid-Plasmakonzentration bei jedem Probanden, der das Studienmedikament abgesetzt hatte, ist erlaubt, wenn dies nach Ermessen des Prüfarztes für die Sicherheit des Probanden notwendig ist. In diesem Fall war der Zeitpunkt der Testung der Teriflunomid-Plasmakonzentration abhängig vom Absetzen des Studienmedikaments

		und der Einhaltung des beschleunigten Eliminationsverfahrens. Dies wurde vom Prüfarzt beurteilt. <u>Amendment 6: Protokollversion 7.0 – 05.12.2018</u> • Änderung der Testhierarchie für sekundäre Endpunkte: Die Anzahl sekundärer Endpunkte wurde von fünf auf vier reduziert und die multiple Teststrategie zur Kontrolle des Typ I-Fehlers für die Testung der sekundären Endpunkte wurde nach einer Fallback-Methode modifiziert. Es liegen weitere lokale Amendments vor.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> Für den Einschluss in die OPTIMUM-Studie mussten alle der nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllt sein: 1. Unterschriebene Einverständniserklärung vor Initiierung jeglicher studienbezogenen Aktivitäten 2. Männer und Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 55 Jahre 3. Potenziell fortpflanzungsfähige Personen waren nur geeignet, wenn Folgendes zutraf: o Frauen im gebärfähigen Alter: ▪ Müssen einen negativen Serum-Schwangerschaftstest bei Besuch 1 (Screening) vorweisen und einen negativen Urin-Schwangerschaftstest bei Besuch 2 (Baseline) ▪ Müssen zustimmen, dass während der Studie alle 4 Wochen ein Urin-Schwangerschaftstest durchgeführt wird und bis zu 6 Wochen nach dem ersten von zwei Tests, die ein Teriflunomid Plasma Level <0,02 mg/L anzeigen ▪ Müssen zustimmen, dass sie verlässliche Methoden der Empfängnisverhütung von Besuch 1 (Screening) bis zu 6 Wochen nach dem ersten von zwei Tests einsetzen, die ein Teriflunomid-Level < 0,02 mg/L anzeigen o Zeugungsfähige Männer, die sexuell aktiv sind und eine Partnerin im gebärfähigen Alter haben, müssen zustimmen, während der Behandlungsphase ein Kondom zu verwenden und für weitere 6 Wochen nach dem ersten von zwei Tests, die ein Teriflunomid-Level < 0,02 mg/L anzeigen. 4. MS-Diagnose nach den 2010 revidierten McDonald Diagnosekriterien für MS mit schubförmigen Verlaufsformen (d. h. RRMS oder SPMS mit aufgesetzten Schüben)

		5. Einen oder mehr dokumentierte MS-Schübe innerhalb von 12 bis 1 Monat vor der Baseline EDSS-Bewertung oder zwei oder mehr dokumentierte MS-Schübe in dem Zeitraum 24 bis 1 Monat vor Baseline EDSS- Bewertung oder eine oder mehr Gd+-Läsion(en) im MRT des Gehirn innerhalb von 6 Monaten vor Baseline EDSS-Bewertung (die MRT-Untersuchung zu Besuch 2 (Baseline) kann der qualifizierende Scan sein) 6. Nicht-vorbehandelte oder mit IFN β-1a, IFN β-1b, Glatirameracetat, Natalizumab oder Dimethylfumarat vorbehandelte Patienten 7. Ambulant und mit einem EDSS-Wert zwischen 0 und ≤ 5,5 bei Besuch 1 (Screening) und Besuch 2 (Baseline) 8. Zustimmung zu einem beschleunigten Auswaschverfahren für Teriflunomid nach der letzten Gabe der Studienmedikation <u>Ausschlusskriterien</u> Die Patienten durften keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen: **Schwangerschaft und Stillzeit** 1. Stillende oder schwangere Frauen 2. Patienten mit Kinderwunsch während der Studie **MS Erkrankung** 3. Nachweis eines MS-Schubes innerhalb von 30 Tagen vor Baseline EDSS-Bewertung oder zwischen EDSS-Bewertung und Randomisierung 4. Progrediente MS-Verlaufsformen (d. h. primär-progrediente MS oder progressiv schubförmig verlaufende MS) **Behandlungen** 5. Behandlung mit einer der folgenden Therapien innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung o IFN β-1a, IFN β-1b oder Glatirameracetat 6. Behandlung mit einer der folgenden Therapien innerhalb von 15 Tagen vor Randomisierung o β-Blocker, Diltiazem, Verapamil, Digoxin oder andere anti-arrhytmische oder die Herzrate verlangsamende systemische Therapien o Colestyramin oder Aktivkohle 7. Behandlung mit einer der folgenden Therapien innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung o Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) oder systemische Corticosteroide o Dimethylfumarat o Impfung mit Lebendimpfstoffen 8. Behandlung mit einer der folgenden Therapien innerhalb von 90 Tagen vor Randomisierung o Plasmapherese, Zytapherese o i.v. Immunoglobulin

		○ Behandlung mit einem Medikament in der Erforschung (innerhalb von 90 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Medikamentes, je nachdem, was länger ist), außer biologische Wirkstoffe 9. Behandlung mit einer der folgenden Therapien innerhalb von 180 Tagen vor Randomisierung ○ Azathioprin, Methotrexat oder Cyclophosphamid ○ Natalizumab ○ Andere systemische immunsuppressive Therapien (z. B. Cyclosporin, Sirolimus, Mycophenolsäure) ○ Nicht-Lymphozyten-depletierende experimentelle biologische Wirkstoffe (z. B. Daclizumab) 10. Behandlung mit einer der folgenden Therapien innerhalb von 24 Monaten vor Randomisierung ○ Lymphozyten-abbauende biologische Wirkstoffe wie Rituximab oder Ocrelizumab ○ Cladribin 11. Behandlung mit einer der folgenden Therapien zu jeglichem Zeitpunkt vor Randomisierung ○ Alemtuzumab ○ Mitoxantron, Leflunomid oder Teriflunomid ○ Fingolimod ○ Ponesimod ○ Andere in der Erforschung befindliche S1P-Modulatoren ○ Stammzelltransplantation **Infektion und Infektionsrisiko** 12. Bekannte, andauernde bakterielle, virale oder Pilzinfektion (mit Ausnahme von Onychomykose und Dermatomykose), positiver Hepatitis-B-Oberflächenantigen-Test zu Besuch 1 (Screening) (es sei denn, eine Hepatitis B-Impfung hat innerhalb von 4 Wochen vor einem positiven Screening-Test stattgefunden und der nach ≥ 2 Wochen nach dem initialen Test wiederholte Hepatitis-B-Oberflächenantigen-Test ist negativ) oder positiver Hepatitis-C-Antikörpertest zu Besuch 1 (Screening) 13. Angeborene oder erworbene schwere Immunschwäche oder bekannte menschliche Immunschwäche Virus (HIV)-Infektion oder einen positiven HIV-Test bei Besuch 1 (Screening). 14. Negativer Antikörpertest für das Windpocken-Zoster-Virus bei Besuch 1 (Screening) 15. Bekannte PML-Infektion oder Nachweis neuer neurologischer Symptome oder MRT-Signale innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung, die zu einer PML-Diagnose passen

		Malignität 16. Vorgeschichte oder Vorhandensein von Malignität (außer bei chirurgisch exzidierten Basal- oder Plattenepithelzell-Läsionen der Haut), lymphoproliferativer Erkrankung oder Vorgeschichte einer totalen lymphatischen Bestrahlung oder Knochenmarkstransplantation 17. Vorhandensein von präkanzerösen (z. B. aktinische Keratose, atypische Muttermale) oder kanzerösen Hautläsionen (z. B. Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom) zu Baseline **Ophthalmologie** 18. Vorhandensein eines Makulaödems **Herz-Kreislauf** 19. Jede der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen: • Herzfrequenz in Ruhe < 50 bpm, gemessen mit dem 12-Kanal-EKG vor der Randomisierung an Tag 1 • Myokardinfarkt in den 6 Monaten vor der Randomisierung oder laufende instabile ischämische Herzerkrankung • Herzinsuffizienz (NYHA (New York Heart Association) III oder IV) oder eine schwere Herzerkrankung zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung • Anamnese einer oder akute Herzklappenerkrankung, die mit Symptomen oder signifikanten hämodynamischen Veränderungen nach Einschätzung des Untersuchers einhergeht • Anamnese von oder akute Herzrhythmusstörungen (z. B. sino-atrialer Herzblock, symptomatische Bradykardie, Vorhofflattern oder Vorhofflimmern, ventrikuläre Arrhythmien, Herzstillstand) • Vorhandensein eines AV-Blocks zweiten Grades nach Mobitz Typ II oder eines AV-Blocks dritten Grades oder ein QTcF-Intervall > 470 ms (Frauen), > 450 ms (Männer), gemessen durch ein 12-Kanal-EKG bei Screening oder der Baseline oder durch das Prä-Dosis-EKG bei der Randomisierung • Anamnese von Synkopen in Verbindung mit Herzerkrankungen • Systemische arterielle Hypertonie, die nach dem Urteil des Prüfarztes nicht medikamentös unter Kontrolle ist **Stoffwechsel** 20. Typ-1- oder Typ-2-Diabetes, der nach dem Urteil des Prüfarztes schlecht eingestellt ist, oder Diabetes mit

		komplizierter Organbeteiligung wie Nephropathie oder Retinopathie **Lunge** 21. Probanden mit einer klinisch signifikanten Lungenerkrankung, einschließlich: • Asthma, das nach Einschätzung des Prüfarztes unzureichend unter Kontrolle ist, oder ein Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Asthmaexazerbation innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung • Abnormale PFTs: FEV1 oder forcierte Vitalkapazität (FVC) < 70% des vorhergesagten Normalwertes zu Baseline 22. Aktive oder latente Tuberkulose, beurteilt durch eine Röntgen-Thoraxaufnahme (*Chest X-Ray*, CXR), die bei Screening oder in den 90 Tagen davor durchgeführt wurde, oder durch einen IFN-Gamma-Freisetzungstest (QuantiFERON-TB-Gold®) bei Screening, es sei denn, es liegt eine Dokumentation vor, dass der Proband zuvor eine angemessene Behandlung für eine latente Tuberkuloseinfektion oder Tuberkuloseerkrankung erhalten hat **Hämatologie** 23. Einer der folgenden abnormalen Laborwerte bei Screening oder Baseline: • Hämoglobin (Hb) < 100 g/L • Anzahl der Leukocyten < 3,5 × 10^9/L (< 3500/mm^3) • Anzahl der Neutrophilen < 1,5 × 10^9/L (< 1500/mm^3) • Anzahl der Lymphozyten < 0,8 × 10^9/L (< 800/mm^3) • Anzahl der Thrombozyten < 100 × 10^9/L (< 100.000/mm^3) **Leber** 24. Aktive Hepatitis B oder C zu beliebigem Zeitpunkt vor der Randomisierung oder aktive Hepatitis A in den drei Jahren vor der Randomisierung 25. Chronische Leber- oder Gallenerkrankung 26. Mäßige oder schwere Leberschädigung, definiert als Child Pugh Score B bzw. C, basierend auf der Messung von Gesamtbilirubin, Serumalbumin, International Normalized Ratio (INR) sowie auf dem Vorhandensein/Abwesenheit und Schweregrad von Aszites und hepatischer Enzephalopathie 27. Einer der folgenden abnormalen Laborwerte bei Screening oder Baseline: • ALT/SGPT > 2 × die obere Normgrenze (ULN). • AST/SGOT > 2 × ULN.

		• Gesamtbilirubin > 1.5 × ULN (außer bei Morbus Meulengracht) **Niere** 28. Hypoproteinämie (z. B. bei schwerer Lebererkrankung oder nephrotischem Syndrom) mit Serumalbumin < 3,0 g/dl 29. Schwere Niereninsuffizienz, definiert als eine berechnete Kreatinin-Clearance < 30 ml/min (Cockroft-Gault) bei Screening oder Baseline **Sonstiges** 30. Klinisch signifikanter Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Vergangenheit 31. Bekannte Allergie gegen einen der Hilfsstoffe der Ponesimod- oder Aubagio®-Zusammensetzung 32. Bekannte angeborene Galaktose-Intoleranz (z. B. Laktase-Mangel, Glukose-Galaktose-Malabsorption) 33. Jeder andere klinisch relevante medizinische oder chirurgische Zustand, der nach Meinung des Prüfers den Probanden durch die Teilnahme an der Studie gefährden würde 34. Kontraindikationen für ein MRT wie z. B.: • Herzschrittmacher, jegliche metallische Implantate wie künstliche Herzklappen, Aneurysma-/Gefäßclips und jegliches metallisches Material in Hochrisikobereichen, die gemäß den lokalen Verfahren für MRT kontraindiziert sind • Allergie gegen Gadolinium (Gd)-haltige Kontrastmittel • Klaustrophobie, wenn die Art oder der Schweregrad der Klaustrophobie nach dem Urteil des Untersuchers die Durchführung einer MRT unmöglich macht 35. Probanden, bei denen es unwahrscheinlich ist, dass sie sich an das Protokoll halten, z. B. unkooperatives Verhalten, Unfähigkeit zu Follow-Up-Besuchen zu erscheinen, oder mit hoher Wahrscheinlichkeit die Studie nicht abschließen können, einschließlich eines psychischen Zustands, der es dem Probanden unmöglich macht, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Studie zu verstehen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	OPTIMUM wurde in 172 Studienzentren in 28 Ländern in Nordamerika, Südamerika, Ost- und Westeuropa und dem Pazifik durchgeführt: Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Georgien, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Kroatien, Lettland, Litauen, Mexiko, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Spanien, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Weißrussland

5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Behandlungsgruppe: Ponesimod 20 mg** Darreichungsform *Auftitrierung (Tag 1 bis 14)* Ponesimod-Tablette + Placebo-Kapsel: • Tag 1 und 2: 2 mg Ponesimod • Tag 3 und 4: 3 mg • Tag 5 und 6: 4 mg • Tag 7: 5 mg • Tag 8: 6 mg • Tag 9: 7 mg • Tag 10: 8 mg • Tag 11: 9 mg • Tag 12 bis 14: 10 mg *Erhaltungstherapie (Tag 15 bis Studienende):* Kapsel mit 20 mg Ponesimod Anwendung 1 × täglich oral **Behandlungsgruppe: Teriflunomid 14 mg** Darreichungsform *Auftitrierung (Tag 1 bis14):* Kapsel mit 14 mg Teriflunomid + Placebo-Tablette *Erhaltungsphase (Tag 15 bis Studienende):* Kapsel mit 14 mg Teriflunomid Anwendung 1 × täglich oral
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Wirksamkeitsendpunkt **Jährliche Schubrate** nach 108 Wochen gemessen anhand der Anzahl durch einen Neurologen bestätigter Schübe innerhalb eines Jahres. *Erhebungszeitpunkte:* • Patienten werden zu jedem Untersuchungstermin angehalten sich beim Auftreten jeglicher neuer oder sich verschlimmernder neurologischer Symptome zu melden. • Zwischen den Untersuchungstermine werden die Patienten zusätzlich telefonisch kontaktiert. Diese Telefongespräche erfolgen entweder in den Wochen 18, 30, 42, 54, 66, 78, 90 und 102 (+/- 7 Tage) oder 6 Wochen nach dem letzten 12-wöchentlichen Besuch (+/- 7 Tage). Falls zutreffend, können die Kontakte vor Ort während der Blutentnahmebesuche stattfinden. *Validierung:* Erfolgt in 4 Schritten: • Patient berichtet neue oder sich verschlimmernde neurologische Symptome;

		• Durchführung eines Untersuchungstermins und Befragung des Patienten durch behandelnden Neurologen; • Der Wirksamkeitsbeurteiler (*Efficacy Assessor*) führt die EDSS-/FS- Erhebung durch; • Basierend auf dem Ergebnis der EDSS-/FS-Erhebung des Wirksamkeitsbeurteiler, beurteilt der behandelnde Neurologe, ob ein Schub vorliegt. *Erhebungsmethoden* Um eine unabhängige, objektive Auswertung zu gewährleisten, wurden die EDSS-/FS-Beurteilung durch einen Wirksamkeitsbeurteiler durchgeführt, der während der gesamten Studie in keine weiteren Aspekte der Patientenversorgung oder des Patientenmanagements involviert war. <u>Zentrale sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u> **Veränderung der Fatigue-bezogenen Symptome** von Baseline bis Woche 108, erhoben mit dem FSIQ-RMS *Erhebungszeitpunkte* Der FSIQ-RMS wird während des Zeitraums vor der Randomisierung ausgefüllt (d. h. bei Besuch 2: 7 aufeinanderfolgende Tage vor der Randomisierung [Baseline-Besuch]) und während des Post-Randomisierung-Zeitraumes, d. h. bei den geplanten Besuchen 6, 7, 10 und 12 (jeweils Woche 12, 24, 60, 84), 14 (Woche 108) sowie beim vorzeitigem Ende der Behandlungsphase (End-of-Treatment, EOT)-Besuch und bei ungeplanten Besuchen (aufgrund von Rückfällen oder anderer ungeplanter Besuche). Falls zutreffend, wird er auch bei den entsprechenden Besuchen in der Nachbeobachtungsphase ausgefüllt. **Kumulative Anzahl der kombinierten einzelnen aktiven Läsionen** (*combined unique active lesions*, CUAL) von Baseline bis Woche 108 *Erhebungszeitpunkte* • CUAL von Baseline bis Woche 108 wird berechnet als die Summe der neuen T1-Gadolinium-angereicherten (Gd+) Läsionen und der neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen ohne Gd-Anreicherung auf T1 bei allen MRT-Untersuchungen nach der Baseline bis zur MRT-Untersuchung in Woche 108 (wenn die Untersuchung in Woche 108 fehlt, werden alle Scans nach Baseline bis zur EOS berücksichtigt). • MRT-Untersuchungen werden zu Baseline sowie den Besuchen zu Woche 60 und Woche 108 durchgeführt *Erhebungsmethoden* Die MRT-Daten wurden zentral von einem externen Anbieter ausgewertet.

		Zeit bis zur Behinderungsprogression, definiert als anhaltende Verschlechterung der EDSS bestätigt nach 12 Wochen und nach 24 Wochen
		• um 1,5 Punkte oder mehr bei Patienten mit einem Ausgangsscore von 0,
		• um 1 Punkt oder mehr bei Patienten mit einem Ausgangsscore zwischen 1,0 und 5,0
		• um 0,5 Punkte oder mehr bei Patienten mit einem Ausgangsscore von mindestens 5,5
		Erhebungszeitpunkte
		Die Behinderung, erhoben mit der EDSS, wird bei allen Probanden beim Screening, zu Beginn der Studie und danach bei geplanten Besuchen alle 12 Wochen bis zum Ende der Studie erhoben. Zusätzliche EDSS-Untersuchungen für einzelne Patienten können zwischen den geplanten Besuchen durchgeführt werden (z. B. zur Bestätigung eines Schubes).
		Erhebungsmethoden
		Um eine unabhängige, objektive Auswertung zu gewährleisten, wurden die EDSS/FS-Beurteilungen durch einen Wirksamkeitsbeurteiler durchgeführt, der während der gesamten Studie in keine weiteren Aspekte der Patientenversorgung oder des Patientenmanagements involviert war. Der Wirksamkeitsbeurteiler ist ein Arzt mit klinischer Erfahrung in der medizinischen Behandlung und Betreuung von Patienten mit MS. Um die Konsistenz zwischen den Standorten zu gewährleisten, muss der Wirksamkeitsbeurteiler für das EDSS/FS-Scoring geschult und zertifiziert sein, bevor der erste Proband am Studienort aufgenommen wird. Dies erfolgt mittels einer interaktiven "Neurostatus"-Schulungs-DVD-ROM, die dem Standort zur Verfügung gestellt wird. Die Zertifizierung bestehend aus dem webbasierten interaktiven "Neurostatus e-Test" und wird vor der Aufnahme des ersten Probanden in das jeweilige Studienzentrum durchgeführt und danach alle 2 Jahre wiederholt. Der gleiche Arzt sollte vorzugsweise die Rolle des Wirksamkeitsbeurteilers für einen bestimmten Probanden während der gesamten Studie innehaben.
		
		<u>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u>
		• Prozentuale Veränderung des normalisierten Gehirnvolumens (Atrophie) in MRT-Scans des Gehirns von Baseline bis Woche 108
		  ○ *Erhebungszeitpunkte:* Baseline, Woche 60, Woche 108
		  ○ *Erhebungsmethodik*: Die MRT-Daten wurden zentral von einem externen Anbieter ausgewertet.
		• Anzahl an Gd+ T1-Läsionen nach 60 und nach 108 Wochen

		○ *Erhebungszeitpunkte:* Woche 60, Woche 108 ○ *Erhebungsmethodik*: Die MRT-Daten wurden zentral von einem externen Anbieter ausgewertet. • Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen nach 108 Wochen ○ *Erhebungszeitpunkte:* Baseline, Woche 60, Woche 108 ○ *Erhebungsmethodik*: Die MRT-Daten wurden zentral von einem externen Anbieter ausgewertet. • Veränderung des Volumens der T2-Läsionen und hypointensen T1-Läsionen zu Woche 60 und Woche 108 ○ *Erhebungszeitpunkte:* Baseline, Woche 60, Woche 108 ○ *Erhebungsmethodik*: Die MRT-Daten wurden zentral von einem externen Anbieter ausgewertet. • Abwesenheit von MRT-Läsionen (Gd+ T1-Läsionen und neuen oder sich vergrößernde T2-Läsionen) nach 60 und 108 Wochen ○ *Erhebungszeitpunkte:* Woche 60, Woche 108 ○ *Erhebungsmethodik*: Die MRT-Daten wurden zentral von einem externen Anbieter ausgewertet. • Anteil der Gd+ Läsionen zu Baseline, die sich innerhalb von 108 Wochen zu persistierenden T1-hypointensen Läsionen, sog. „Black Holes“ (*Persistent Black Holes*, PBHs), entwickeln ○ *Erhebungszeitpunkte:* Baseline, Woche 60, Woche 108 ○ *Erhebungsmethodik*: Die MRT-Daten wurden zentral von einem externen Anbieter ausgewertet. • Veränderung der Magnetisierungstransfer-Ratio (*Magnetization Transfer Ratio*, MTR) - Werte der normal erscheinenden weißen Substanz (*Normal Appearing White Matter*, NAWM) von Baseline bis Woche108 (nur an ausgewählten Studienzentren erhoben) ○ *Erhebungszeitpunkte:* Baseline, Woche 60, Woche 108 ○ *Erhebungsmethodik*: Die MRT-Daten wurden zentral von einem externen Anbieter ausgewertet. • Veränderung der Gd+ läsionalen MTR-Werte von Baseline bis Woche 108 (Remyelinisierung; nur an ausgewählten Standorten) ○ *Erhebungszeitpunkte:* Baseline, Woche 60, Woche 108

		○ *Erhebungsmethodik*: Nicht-konventionelles MRT-Verfahren. Die MRT-Daten wurden zentral von einem externen Anbieter ausgewertet. • Kumulative Anzahl neuer kortikaler Läsionen (graue Substanz) auf *Double Inversion Recovery* (DIR) - Bildern von Baseline bis Woche 108 (nur an ausgewählten Standorten) ○ *Erhebungszeitpunkte:* Baseline, Woche 60, Woche 108 ○ *Erhebungsmethodik*: Nicht-konventionelles MRT-Verfahren. Die MRT-Daten wurden zentral von einem externen Anbieter ausgewertet. <u>Explorative Wirksamkeitsendpunkte</u> • Zeit bis zum ersten bestätigten Schub • Abwesenheit von bestätigten Schüben von der Baseline bis Woche 60 und Woche 108 • EDSS-Veränderungen zwischen Untersuchungen von der Baseline bis Woche 108 • Kein Nachweis von Krankheitsaktivität (*No Evidence of Disease Activity)* NEDA - 3 bis Woche 60 und zum Studienende (definiert als Abwesenheit von bestätigten Schüben, Gd+ T1-Läsionen, neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen, 12-Wochen-CDA) • Kein Nachweis von Krankheitsaktivität (*No Evidence of Disease Activity)* NEDA - 4 bis Woche 60 und zum Studienende (definiert als Abwesenheit von bestätigten Schüben, Gd+ T1-Läsionen, neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen, 12-Wochen-CDA und jährlichem Hirnvolumenverlust von mindestens 0,4% von Baseline bis Studienende bei planmäßigem Abschluss der Therapie) <u>Weitere explorative Endpunkte</u> • Veränderungen des MSFC Z-Score von Baseline bis Woche 108 • Veränderungen des SDMT - Score von Baseline bis Woche 108 • Anteil der Responder in Woche 108 bei Fatigue-bezogenen Symptomen, gemessen mit dem FSIQ-RMS • Veränderungen bei den Auswirkungen von Fatigue zu jeder Besuch im Vergleich zu Baseline, gemessen mit der Impact-Scale des FSIQ-RMS • Veränderung der PGI-S der Ermüdung von Baseline bis Woche 108 von Besuch zu Besuch • Veränderung der *Clinician's Global Impression of Change* (CGI-C) bezüglich der RMS des Patienten von Baseline bis Woche 108 von Besuch zu Besuch

		• Patientenpräferenzen hinsichtlich verschiedener Therapie-Outcomes durch Messung der Attraktivität durch eine kategoriale Bewertungstechnik (MACBETH-Ansatz; Teilstudie, nur an ausgewählten Standorten) <u>Sicherheit und Verträglichkeit</u> • Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) sowie schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) • UEs, die zum Therapieabbruch führen • Unter der Behandlung auftretende morphologische EKG-Anomalien (wie vom EKG-Anbieter definiert) • Änderung der 12-Kanal-EKG-Variablen (HR, PR, QRS, QT, QTcB, QTcF) von Vordosis- zu ausgewählten Nachdosis-Beurteilungen (1h, 2h, 3h, 4h) an Tag 1 und am Tag der Wiedereinnahme des Studienmedikaments (nach einer Therapieunterbrechung) • Auffällige Abweichungen für ausgewählte 12-Kanal-EKG-Variablen (HR, PR, QT, QTcF) bei Beurteilung drei Stunden nach Verabreichung der Dosis an Tag 1, Woche 12 und bei Wiedereinnahme des Studienmedikaments, sofern eine Überwachung nach der Dosisverabreichung erforderlich ist • Behandlungsbedingte Abnahme der Einsekundenkapazität (FEV1) oder der forcierten Vitalkapazität (FVC) > 20% gegenüber den Ausgangswerten • Behandlungsbedingte Abnahme des prozentual vorhergesagten FEV1 oder FVC um > 20 Prozentpunkte gegenüber den Ausgangswerten • Veränderung von FEV1 oder FVC von der Baseline, absolut und relativ zu der absoluten Veränderung zu allen Zeitpunkten bis zum Studienende • Veränderung von Baseline zum Studienende vs. Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlung bei FEV1 oder FVC (absolut und relativ im Verhältnis zur Vorhersage) • Bei Probanden mit einer Abnahme von ≥ 200 ml oder ≥ 12% in FEV1 oder FVC von Baseline bis zum Ende der Behandlung, ist die Reversibilität definiert als eine Abnahme von < 200 ml und < 12% in FEV1 oder FVC von der Basislinie bis zur letzten verfügbaren FU • Veränderung der Lungendiffusionskapazität gemessen mittels DLCO-Prüfung (*Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide*; nur an ausgewählten Standorten), ausgedrückt in absoluter Veränderung und relativ zum vorhergesagten Wert

		von Baseline bis zu allen Zeitpunkten vor dem Studienende • Veränderung von Baseline zum Studienende vs. Veränderung von der Baseline zum Ende der Behandlung in der Lungendiffusionskapazität (DLCO) (absolut und relativ zur Vorhersage; nur an ausgewählten Standorten) • Unter der Behandlung auftretende auffällige Blutdruck-Anomalien • Unter der Behandlung auftretende auffällige Anomalien bei den Laborwerten • Veränderung des Körpergewichts von Baseline zum Studienende • Elektronische, selbstbewertete Version der Columbia-Beurteilungsskala zur Suizidalität (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale,* eC-SSRS) mit einem Suizidvorstellungs-Score von 4 oder höher oder einer "Ja"-Antwort bei dem Item "Suizidales Verhalten" der eC-SSRS <u>Lebensqualitätsendpunkte</u> • Veränderung von Baseline bis Woche 108 von Besuch zu Besuch in der SF-36v2™ Gesundheitserhebung und Komponentenbewertungen <u>Pharmaökonomische Endpunkte</u> • Veränderung in den *Work Productivity and Activity Impairment in MS (*WPAI:MS) -Scores von Baseline bis Woche 108 erhoben von Besuch zu Besuch mit dem „Fragebogen zur Arbeitsproduktivität und Beeinträchtigung der Aktivität bei MS“ • Ressourcennutzung im Gesundheitswesen von Baseline bis Woche 108 (Anzahl der Krankenhausaufenthalte, Hospitalisierungsdauer, Anzahl der Intensivpflegeeinweisungen bei MS-Schub und Besuche in einer Einrichtung für medizinische Notfalldienste bei MS) <u>Pharmakokinetische Endpunkte</u> • Plasmakonzentrationen von Ponesimod vor der Verabreichung der nächsten Dosis in Woche 12, 60 und 108 und 3 Stunden nach der Verabreichung an Tag 1 und in Woche 12 <u>Pharmakodynamische Endpunkte</u> • Lymphozytenzahl im peripheren Blut vor der Verabreichung der nächsten Dosis (absolut und Veränderung gegenüber Baseline) je Besuch bis Woche 108

		• Veränderung von der Baseline zum Studienende vs. Veränderung von der Baseline zum Ende der Behandlung in der Lymphozytenzahl (absolute und prozentuale Veränderung) • Erholung der Lymphozyten 15 und 30 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Amendment 1: Protokollversion 2.0 – 29.04.2015</u> • Es wurde eine Klarstellung zur Definition der Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden bestätigten Behinderungsprogression hinzugefügt. Es gibt keine 0,5-Stufe in der EDSS für einen einzelnen Patienten, wie sie bisher im Text verwendet wurde. • Es wurde eine Klarstellung zur Definition von "kein Hinweis auf Krankheitsaktivität" (NEDA) hinzugefügt. Die Formulierung "Hirnvolumenänderung ≥ -0,4%" wurde zur Klarstellung geändert. • Präferenzen für verschiedene Behandlungsergebnisse von MS-Patienten unter Verwendung der MACBETH-Methode als Sub-Studie an ausgewählten Studienzentren <u>Amendement 2: Protokollversion 3.0 – 16.07.2015</u> • Einführung der elektronischen selbstbewerteten Columbia – Beurteilungsskala zur Suizidalität (eC-SSRS) in die Studie <u>Amendment 3: Protokollversion 4.0 – 05.02.2016</u> • Um die Variabilität innerhalb und zwischen den Standorten zu verringern, wird an allen Standorten ein standardisiertes Verfahren für die Meldung und Bestätigung der Rückfälle eingefügt. Dazu gehörte die Einbeziehung eines Fragebogens zur Schubbeurteilung in die Studie (basierend auf Telefonaten und Besuchen). • Klarstellung, dass der behandelnde Neurologe die EDSS- und FS-Bewertung nicht durchführen sollte und dass niemand die EDSS- und FS-Scores, die vom Wirksamkeitsbeurteiler aufgezeichnet wurden, verändern darf. • Einführungen von Definitionen für Baseline-Auswertungen, EOT und End-of-Study (EOS) <u>Amendment 6: Protokollversion 7.0 – 05.12.2018</u> • Änderung der Testhierarchie für sekundäre Endpunkte: Die Anzahl sekundärer Endpunkte wurde von fünf auf vier reduziert und die multiple Teststrategie zur Kontrolle des Typ I-Fehlers für die Testung der sekundären Endpunkte wurde nach einer Fallback-Methode modifiziert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der primären Analyse sollte die ARR im Ponesimod-Arm mit der ARR im Teriflunomid-Arm mithilfe eines

		negativen Binominal-Regressionsmodells und zu einem Alpha von 0,01 verglichen werden. Die ARR im Kontrollarm wurde auf 0,320 und im Interventionsarm auf 0,215 geschätzt. Unter Annahme einer negativen Binominal-Streuung (σ = 0,9; das Mittel der Streuung von 1,0 aus der Phase-2-Studie und 0,8 aus der TEMSO-Studie) sollte eine Gesamtfallzahl von 864 (432 Patienten je Arm) die Detektion einer 33%igen Reduktion der ARR (d. h. einer ARR im Ponesimod-Arm von 0,215) mit einer statistischen Power von 90% ermöglichen. Unter Berücksichtigung einer angenommenen Abbruch-Rate von 15% im ersten und 7,5% im zweiten Jahr sollten insgesamt 1.100 Patienten (550 Patienten je Behandlungsarm) für die Studie rekrutiert werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Interimsanalyse** Es war keine entblindete Interimsanalyse geplant. Allerdings wurde eine verblindete Interimsanalyse mit 291 zufälligen Probanden durchgeführt, um die Definition der FSIQ-Responder zu bestätigen. **Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung oder der Studie** • Ein Patient hat das Recht, die Studienbehandlung jederzeit vorzeitig zu beenden, indem er nur die Behandlung abbricht oder indem er die Behandlung und jede weitere Teilnahme an der Studie abbricht. • Ein Patient, der die Studienbehandlung vorzeitig abbricht, gilt NICHT als aus der Studie ausgeschieden und wird bis zur Woche 108 in der PTOP oder bis zum Ende der Sicherheits-FU-Periode (30 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments), je nachdem, was zuletzt eintritt, nachbeobachtet, sofern der Patient sein Einverständnis zu dieser eingeschränkten Teilnahme an der Studie nicht widerrufen hat. • Ein Patient, der die Studienbehandlung vorzeitig abbricht und seine Zustimmung zur Teilnahme an weiteren Untersuchungen entzogen hat, gilt als aus der Studie ausgeschieden. • Patienten, die sterben oder im Follow-Up verloren gehen, gelten ebenfalls als aus der Studie ausgeschieden. • Der Prüfarzt sollte die Studienbehandlung bei einem Patienten abbrechen, wenn er nach Abwägung zu der Meinung kommt, dass eine weitere Verabreichung des Studienmedikamentes dem Wohl des Probanden zuwiderlaufen würde. • Im Falle eines klinisch signifikanten Fortschreitens der Erkrankung nach Einschätzung des Prüfarztes sollte der Wechsel zu einer anderen, potenziell wirksameren Therapie in Betracht gezogen werden, alternative Behandlungsmöglichkeiten sollten mit

		dem Patienten besprochen und das Ergebnis dieser Diskussion in den medizinischen Unterlagen dokumentieren werden. **Vorzeitiger Abbruch der Studie** Es wurden keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch festgelegt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines von der Firma Almac Clinical Technologies bereitgestellten *Interaktiven Voice Response Systems* (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste am Tag 1 im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme mit Ponesimod 20 mg oder Teriflunomid 14 mg randomisiert. Die Randomisierung war balanciert, indem permutierte Blöcke mit 6 Patienten pro Block verwendet wurden Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach MS-modifizierender Behandlung in den letzten zwei Jahren vor Randomisierung (ja, nein) und Baseline-EDSS-Wert (≤ 3,5, >3,5).
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	Den Patienten wurden Randomisierungs-Nummern zugewiesen. Basierend auf dem Randomisierungscode und darauf, ob ein Titrations- oder Erhaltungs-Kit angefordert wurde, wies die *Interactive Response Technology* (IRT) das Studienzentrum an, die entsprechenden Medikamenten-Kits an die Patienten auszugeben. Die IRT wurde eingesetzt, um den Bestand an Studienmedikamenten effizient zu verwalten und gleichzeitig sicherzustellen, dass niemand im Studienzentrum entblindet werden musste. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde von einem unabhängigen Auftragsforschungsinstitut (CRO erstellt (ALMAC Clinical technologies) und streng vertraulich behandelt. Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt. Erfüllte der Patient sämtliche Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien, kontaktierte der Prüfarzt das IVRS, über das der Patient einer Behandlungsgruppe zugeordnet wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation während der Auftitration eine Placebobehandlung, die in Form,

	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Farbe und Anwendungsfrequenz der Ponesimod- bzw. der Teriflunomid-Behandlung entsprach: • Patienten im Ponesimod-Arm erhielten 1 × täglich Placebo-Kapseln • Patienten im Teriflunomid-Arm erhielten 1 × täglich Placebo-Tabletten In der Erhaltungsphase erhielten alle Patienten Kapseln, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz nicht zu unterscheiden waren. Die Auswirkungen der ersten Dosis auf die Herzfrequenz und die atrioventrikuläre (AV) Erregungsleitung, die Verringerung der Lymphozytenzahl und die Teriflunomid-Plasmakonzentration wurden als Informationen eingestuft, die potenziell zu einer Entblindung führen könnten. Der Zugang zu diesen Informationen für das Personal des Studienzentrums und das Studienteam des Sponsors war gesperrt. Nach der Verabreichung der ersten Dosis an Tag 1 und am ersten Tag der Wiedereinnahme des Studienmedikaments (nach einer Unterbrechung) wurde die Überwachung des Patienten von einem unabhängigen *First Dose Adminstrator* durchgeführt. Während dieses Zeitraumes (innerhalb der ersten 4 bis 12 Stunden nach Einnahme des Studienmedikaments) wurden Blutdruck- und EKG-Messungen gemäß Protokoll durchgeführt. Die Daten einschließlich EKG-Messwerte, Blutdruck und AEs (falls zutreffend) wurden in einem separaten eCRF erfasst und von unabhängigen Datenmanagern und Statistikern verarbeitet. Der Prüfarzt / behandelnde Neurologe und der *First Dose Adminstrator*, der die kardialen Sicherheitsuntersuchungen auswertete, duften keine Fragen im Zusammenhang mit der Versorgung und dem Management der Patienten besprechen, es sei denn, dies war aus Gründen der Patientensicherheit erforderlich. Der primäre Endpunkt (ARR) und der sekundäre Endpunkt (Behinderungsprogression) basierten auf den Auswertungen des EDSS und der FS, die von einem Wirksamkeitsbeurteiler ausgewertet wurden, der während der gesamten Studie nicht in andere Aspekte der Versorgung oder des Managements der Patienten eingebunden war. Der Patient war angewiesen, UEs (außer denen, die für die EDSS Beurteilungen relevant waren), die Herzfrequenz, die Lungenfunktion und/oder begleitende Medikamente nicht mit dem Wirksamkeitsbeurteiler zu besprechen. Die Ergebnisse zur Gesamt-Leukozyten- und Lymphozytenzahl wurden mit den Studienzentren, dem Sponsor und der CRO bis auf definierte Ausnahmen nicht geteilt.

		Alle MRT-Scans, die für die Beurteilung der Wirksamkeitsendpunkte gesammelt wurden, wurden von einem zentralen Labor (MIAC) ebenfalls vollständig verblindet ausgewertet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	In der Titrationsphase waren Ponesimod- und Placebo-Tabletten sowie Teriflunomid- und Placebo-Kapseln identisch im Aussehen und enthielten mit Ausnahme des wirksamen Bestandteils die gleichen Inhaltsstoffe. Die Umverpackung von Ponesimod- und Placebo-Tabletten sowie Teriflunomid- und Placebo-Kapseln enthielt keinen Hinweis auf die Behandlungsgruppenzuteilung des Patienten. Die Ponesimod- und Teriflunomid-Kapseln der Erhaltungsphase waren identisch im Aussehen und enthielten mit Ausnahme des wirksamen Bestandteils die gleichen Inhaltsstoffe. Die Umverpackung von Ponesimod- und Teriflunomid-Kapseln enthielt keinen Hinweis auf die Behandlungsgruppenzuteilung des Patienten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Das FAS umfasst alle randomisierten Probanden. Um das *Intention-to-Treat*-Prinzip so weit wie möglich einzuhalten, werden die Patienten entsprechend der Behandlung, zu der sie randomisiert wurden, ausgewertet. Der Per-Protocol Set (PPS) umfasst die Daten aller Patienten, die ins FAS eingeschlossen sind und keine gravierenden Protokollverletzungen aufweisen. Das *Safety Set* (SAF) umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden auf Basis der tatsächlich eingenommenen Behandlung analysiert, nicht auf Basis der randomisierten Behandlung. **<u>Bewertung des primären Zielkriteriums</u>** **Jährliche Schubrate (ARR)** • Die Nullhypothese wird durch einen zweiseitigen Wald-Test innerhalb des negativen Binomialregressionsmodells mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,01 für einen schlüssigen Beweis und 0,05 für eine positive Studie getestet. Zweiseitige 99%- und 95%-Wald-Konfidenzintervalle werden für die relative Reduktion der mittleren ARR für Ponesimod 20 mg im Vergleich zu Teriflunomid 14 mg berechnet. • Die primäre statistische Analyse erfolgt auf Basis des FAS unter Verwendung eines negativen Binomialmodells für bestätigte Schübe, wobei die Stratifizierungsvariablen o vorherige Verwendung von krankheitsmodifizierenden Therapien (DMTs) und o EDSS-Kategorie sowie

		○ die Anzahl der Schübe im Jahr vor Studieneintritt in das Modell aufgenommen werden; die Zeit in der Studie (von Randomisierung bis EOS) wurde als Offset-Variable im Modell berücksichtigt • Sensitivitätsanalysen werden u.a. auf der Basis des PPS und auch auf der Basis verschiedener Subgruppen, die aus den Baseline-Variablen abgeleitet werden, durchgeführt. **<u>Bewertung der sekundären Zielkriterien</u>** **Veränderung der Fatigue-bezogenen Symptome von Baseline bis Woche 108, erhoben mit dem FSIQ-RMS** • Die Veränderung des wöchentlichen FSIQ-RMS-Scores gegenüber dem Ausgangswert wurde mithilfe eins ANOVA-Modells mit wiederholten Messungen analysiert, um die Veränderung vom Ausgangswert bis zur Woche 108 in beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen. • Die Hauptanalyse erfolgt auf Basis des FAS. • Der Behandlungseffekt wird als Differenz der LS-MEAN inklusive 95%-KI und p-Wert anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (*Mixed Model with Repeated Measure*, MMRM) unter Verwendung der t-Verteilung geschätzt. • Das Modell berücksichtigt die Behandlung, den Auswertungszeitpunkt, die Interaktion zwischen Behandlung und Auswertungszeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Baseline-Wert und Auswertungszeitpunkt als feste Effekte, die Studienteilnehmer als zufälligen Effekte und den Baseline-Wert sowie die präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten. • Es werden Subgruppenanalysen, abgeleitet aus den Baseline-Variablen, durchgeführt. **CUAL von Baseline bis Woche 108** • Die Hauptanalyse erfolgt auf Basis des FAS unter Verwendung eines negativen Binomialmodells mit der Behandlung als Faktor, wobei die binären Stratifizierungsvariablen ○ DMTs in den letzten 2 Jahren vor Randomisierung (ja / nein) und ○ EDSS-Status sowie (≤ 3,5 / > 3,5) sowie ○ Gd+ T1-Läsionen zu Baseline (abwesend / vorhanden) in das Modell aufgenommen werden; die Zeit seit der letzten MRT-Untersuchung (in Jahren) wurde als Offset-Variable im Modell berücksichtigt. • CUAL wird auf der Grundlage aller verfügbaren MRT-Scans bis zur Besuch in Woche 108 abgeleitet

		(oder EOS, wenn diese fehlen). Um fehlende MRT-Scans und folglich variierende Nachbeobachtungszeiten zu berücksichtigen, wird die log-transformierte Zeit bis zum letzten Post-Baseline-MRT als Offset-Variable in dem Modell verwendet. Patienten ohne Post-Baseline-MRT-Ergebnis werden aus der Analyse ausgeschlossen. • Es werden diverse supportive sowie Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen durchgeführt. **Zeit bis zur Behinderungsprogression bestätigt nach 12 Wochen** • Die Hauptanalyse wird auf Basis des FAS durch einen zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Test durchgeführt, wobei die Stratifizierungsfaktoren (EDSS ≤ 3,5 versus EDSS > 3,5; DMT innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Randomisierung [ja / nein]) als Stratifizierungsvariablen verwendet werden. • Zusätzlich werden Hazard Ratio und 95% CI basierend auf einer stratifizierten Cox-Regression bereitgestellt. Das Modell enthält die Behandlung als Faktor und die gleichen Kovariaten wie bei der Log-Rank Analyse als Stratifikationsvariablen. • Es werden diverse supportive sowie Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen durchgeführt. **Zeit bis zur Behinderungsprogression bestätigt nach 24 Wochen** • Die Hauptanalyse wird auf Basis des FAS durch einen zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Test durchgeführt, wobei die Stratifizierungsfaktoren (EDSS ≤ 3,5 versus EDSS > 3,5; DMT innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Randomisierung [ja / nein]) als Stratifizierungsvariablen verwendet werden. • Zusätzlich werden Hazard Ratio und 95% CI basierend auf einer stratifizierten Cox-Regression bereitgestellt. Das Modell enthält die Behandlung als Faktor und die gleichen Kovariaten wie bei der Log-Rank Analyse als Stratifikationsvariablen. • Es werden diverse supportive sowie Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen durchgeführt. •
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Der statistische Analyseplan der Studie definiert die Auswertung der folgenden Subgruppen für bestimmte Wirksamkeitsanalysen:

		• Vorbehandlung mit MS DMT in den letzten zwei Jahren vor der Randomisierung (ja, nein) wie im IRT-System dokumentiert und als Strata bei der Randomisierung angewendet • Baseline EDSS-Wert (≤ 3,5, > 3,5) wie im IRT-System dokumentiert und als Strata bei der Randomisierung verwendet • Vorbehandlung mit MS DMT in den letzten zwei Jahren vor Randomisierung (ja, nein) basierend auf den Medikationsangaben im eCRF • Jegliche Vorbehandlung der MS (ja, nein) • Baseline EDSS-Wert (≤ 3,5, > 3,5) gemäß Dokumentation im eCRF • Regionen (Europa Nicht-Europäische Union (EU) + Russland, EU + UK, Nordamerika, restliche Welt) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter bei Screening (< 40 Jahre, ≥ 40 Jahre) • MS Subtyp (RMS, SPMS mit aufgesetzten Schüben) • Anzahl der dokumentierten Schübe in den letzten 12 Monaten vor dem Screening (≤ 1, ≥ 2) • Gd+ T1-Läsionen zu Baseline im MRT-Scan (abwesend, vorhanden) • Hochaktive Erkrankung (ja, nein) • Protokoll-Version zur Randomisierung (randomisiert prä Protokollversion V4, randomisiert post Protokollversion V4)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Siehe Abbildung 4-135 a) n = 1.133 b) n = 1.131 c) n = 1.133
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-135
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient, erste Untersuchung: 27.04.2015 Letzter Patient, letzte Untersuchung: 16.05.2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

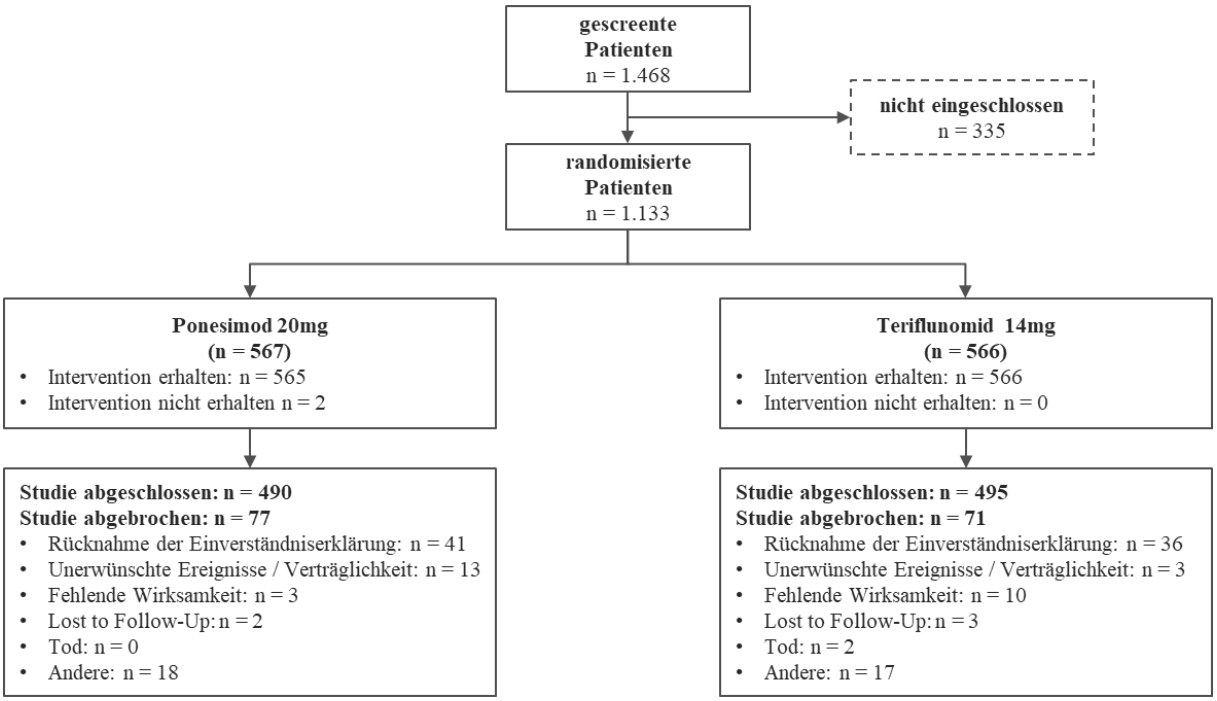


Abbildung 4-135 (Anhang 4-E): Patientenfluss der Studie OPTIMUM

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-154 (Anhang 4-E): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OPTIMUM

Studie: OPTIMUM Studie

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll Version 7 OPTIMUM	A
Studienbericht Optimum	B
Statistischer Analyse Plan	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase 3 Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste am Tag 1 im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme mit Ponesimod 20 mg oder Teriflunomid 14 mg randomisiert. Die Randomisierung war balanciert, indem permutierte Blöcke mit 6 Patienten pro Block verwendet wurden.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Geheimhaltung war gewährleistet, da die Randomisierungsliste von einem unabhängigen Auftragsforschungsinstitut (Clinical Research Organisation, CRO) erstellt (ALMAC Clinical technologies) und streng vertraulich behandelt wurde.

<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:

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach MS-modifizierender Behandlung in den letzten zwei Jahren vor Randomisierung (ja, nein) und Baseline-EDSS-Wert (≤ 3,5, >3,5). Die Baselinewerte sind in beiden Studienarmen ausgeglichen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation, während der Auftitration eine Placebobehandlung (Double-Dummy-Gabe), die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ponesimod- bzw. der Teriflunomid-Behandlung entsprach. In der Erhaltungsphase erhielten alle Patienten Kapseln, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz nicht zu unterscheiden waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Um die Verblindung des Studienpersonals zu gewährleisten, müssen kardiovaskuläre Ereignisse, die als unerwünschte Ereignisse eingestuft werden, vom Erstdosis-Administrator in einem separaten eCRF festgehalten werden. Der Erstdosis-Administrator musste sicherstellen, dass das verblindete Studienpersonal, das in die klinische Versorgung und das Management der Patienten involviert war, keinen Zugang zu Blutdruck- oder EKG-Berichten erhielt, die unmittelbar nach der Verabreichung der Studienmedikation an Tag 1 bzw. am Tag der Wiederaufnahme der Studienbehandlung angefertigt wurden. Sofern hier auffällige Befunde auftraten, die aus Sicht des Erstdosis-Administrators den Kriterien eines unerwünschten Ereignisses entsprachen, welche aber zum Zeitpunkt der Entlassung des Patienten aus der kardialen Überwachung der Erstdosis bereits abgeklungen waren, so mussten diese durch den Erstdosis-Administrator bzw. seinem Delegierten in einem separaten eCRF erfasst werden. Diese unerwünschten Ereignisse waren für das verblindete Studienpersonal am Studienzentrum nicht sichtbar. Sofern das unerwünschte Ereignis nach Beendigung der kardialen Überwachung der Erstdosis nicht abgeklungen war, musste der Erstdosis-Administrator den Prüfarzt / behandelnden Neurologen darüber in Kenntnis setzen und dieser musste das unerwünschte Ereignis im eCRF dokumentieren. Gleiches galt für unerwünschte Ereignis, die an Tag 1 bzw. am Tag der Wiederaufnahme der Studienmedikation auftraten und zum Therapieabbruch führten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase 3 Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS).
Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach MS-modifizierender Behandlung in den letzten zwei Jahren vor Randomisierung (ja, nein) und Baseline-EDSS-Wert (≤ 3,5, >3,5). Den Patienten wurden bei Randomisierung Randomisierungs-Nummern zugewiesen.
Sowohl die Studienteilnehmer (Double -Dummy-Gabe) als auch die behandelnden Personen waren verblindet.
Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential der OPTIMUM-Studie ist somit als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Krankheitsschübe

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung für den Endpunkt *Krankheitsschübe* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal als auch die Datenerheber für den EDSS/FS Score verblindet. Zusätzlich hatten die Datenerheber bei EDSS/FS Erhebungen keinen Zugang zu vorangegangenen EDSS Bewertungen der Patienten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT Prinzip wird für den Endpunkt Krankheitsschübe somit adäquat umgesetzt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

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:

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase 3 Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet.
Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Krankheitsschübe* ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung für den Endpunkt *Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal als auch die Datenerheber für den EDSS Score verblindet. Zusätzlich hatten die Datenerheber bei EDSS Erhebungen keinen Zugang zu vorangegangenen EDSS Bewertungen der Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT Prinzip wird für den Endpunkt *Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

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:

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase 3 Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet.

Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS* ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Behinderungsprogression gemessen mittels MSFC

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung für den Endpunkt *Behinderungsprogression gemessen mittels MSFC* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal als auch die Untersucher verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT Prinzip wird für den Endpunkt *Behinderungsprogression gemessen mittels MSFC* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

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:

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase 3 Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet.
Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative

Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Behinderungsprogression gemessen mittels MSFC* ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Behinderungsprogression gemessen mittels SDMT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung für den Endpunkt *Behinderungsprogression gemessen mittels SDMT* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal als auch die Untersucher verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT Prinzip wird für den Endpunkt *Behinderungsprogression gemessen mittels SDMT* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

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:

	Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase 3 Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Behinderungsprogression gemessen mittels SDMT* ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Fatigue gemessen mittels PGI-S

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung für den Endpunkt *Fatigue gemessen mittels PGI-S* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal als auch die Untersucher verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT Prinzip wird für den Endpunkt *Fatigue gemessen mittels PGI-S* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

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:

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase 3 Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet.
Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative

Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Fatigue gemessen mittels PGI-S* ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Fatigue gemessen mittels FSIQ

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung für den Endpunkt *Fatigue gemessen mittels FSIQ* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal als auch die Untersucher verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT Prinzip wird für den Endpunkt *Fatigue gemessen mittels FSIQ* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

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:

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase 3 Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet.
Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative

Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Fatigue gemessen mittels FSIQ* ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS mittels WPAI:MS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung für den Endpunkt *Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS mittels WPAI:MS* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal als auch die Untersucher verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT Prinzip wird für den Endpunkt *Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS mittels WPAI:MS* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

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:

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase 3 Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet.
Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative

Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Beeinträchtigung der Aktivität (Freizeitaktivität) aufgrund von MS mittels WPAI:MS* ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Läsionslast im MRT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung für den Endpunkt *Läsionslast im MRT* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal als auch die Untersucher verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT Prinzip wird für den Endpunkt *Läsionslast im MRT* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

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:

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase 3 Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet.
Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der

Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Läsionslast im MRT* ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels SF-36* erfolgte verblindet Dabei waren sowohl die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal als auch die Untersucher verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT Prinzip wird für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels SF-36* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

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:

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase 3 Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet.
Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden

auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels SF-36* ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* erfolgte verblindet. Dabei waren sowohl die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal als auch die Untersucher verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT und Safety Population beträgt 1133 vs. 1131 Studienteilnehmer. Diese Abweichung liegt deutlich unterhalb der tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% von der ITT Population. Damit ist die Umsetzung des ITT Prinzips als adäquat zu betrachten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

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**	**Jegliche Unerwünschten Ereignisse**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**Schwere Unerwünschten Ereignisse**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**Schwerwiegende Unerwünschten Ereignisse**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**Unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**Unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führen**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**Unerwünschten Ereignisse von spezifischem Interesse**

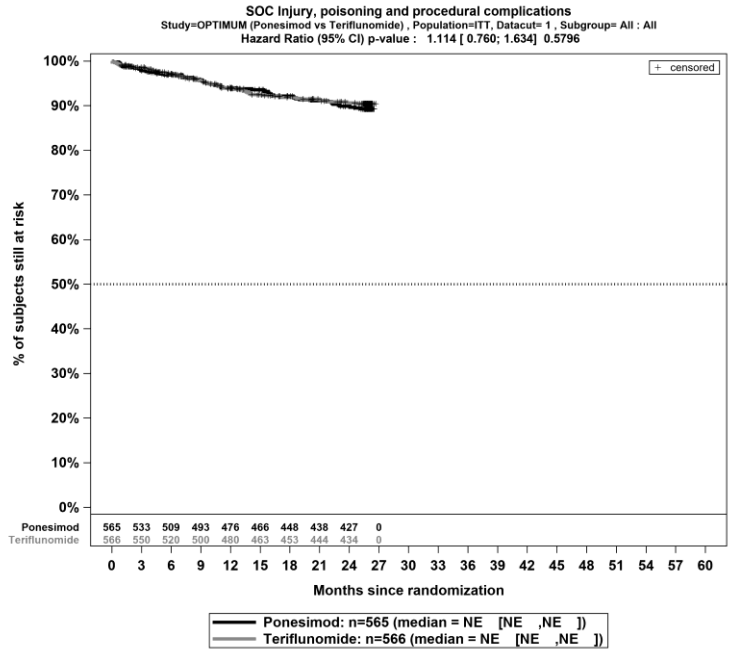
Begründung für die Einstufung:

Bei der OPTIMUM-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase 3 Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet.
Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* ist somit als niedrig einzustufen.

Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven

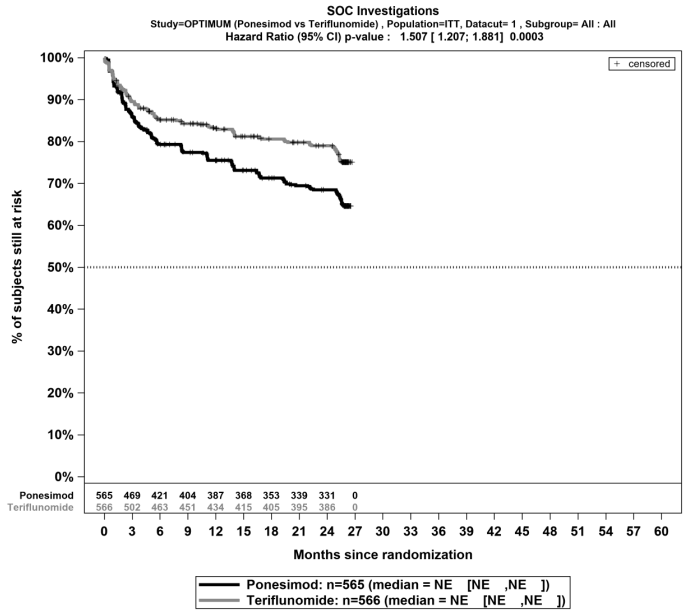
In diesem Anhang sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Begriffen (PT) für die Safety Population der OPTIMUM Studie dargestellt. Alle in Anhang 4-G dargestellten Tabellen beziehen sich auf die Referenz (74).

SOC- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

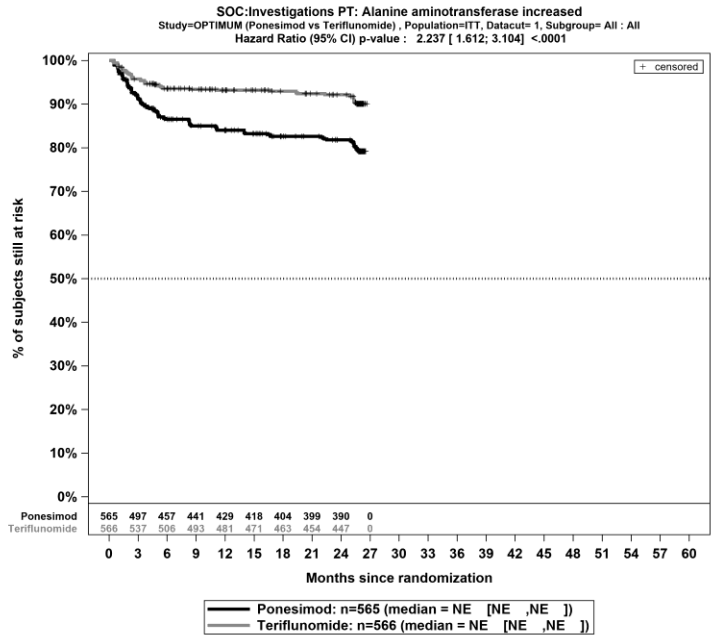


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

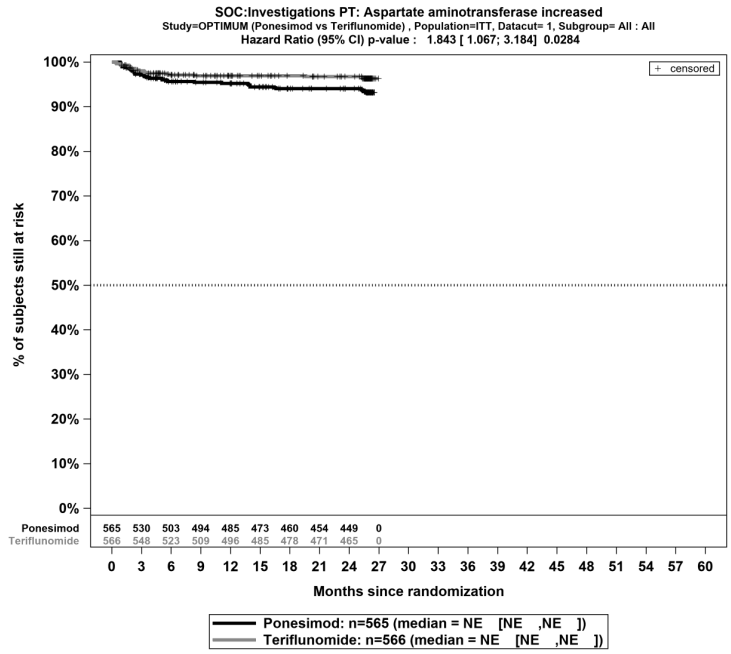
SOC- Untersuchungen



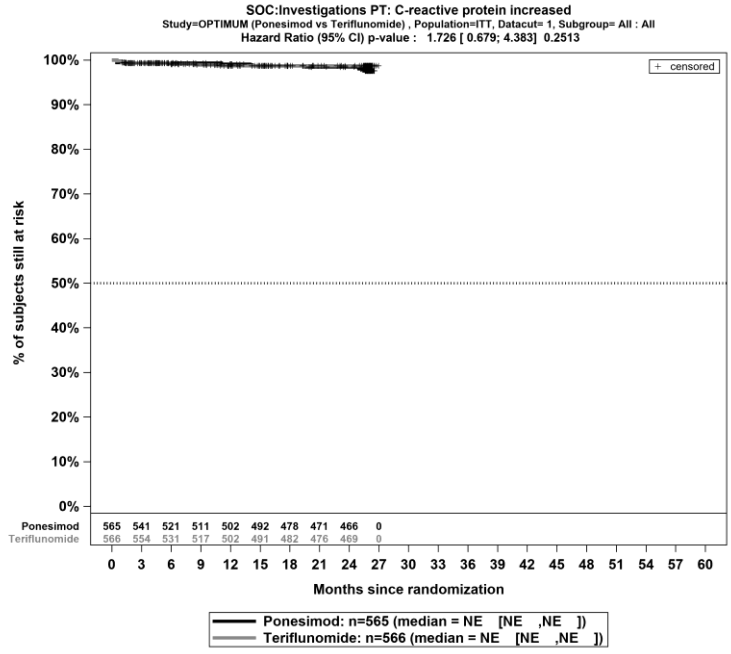
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Untersuchungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



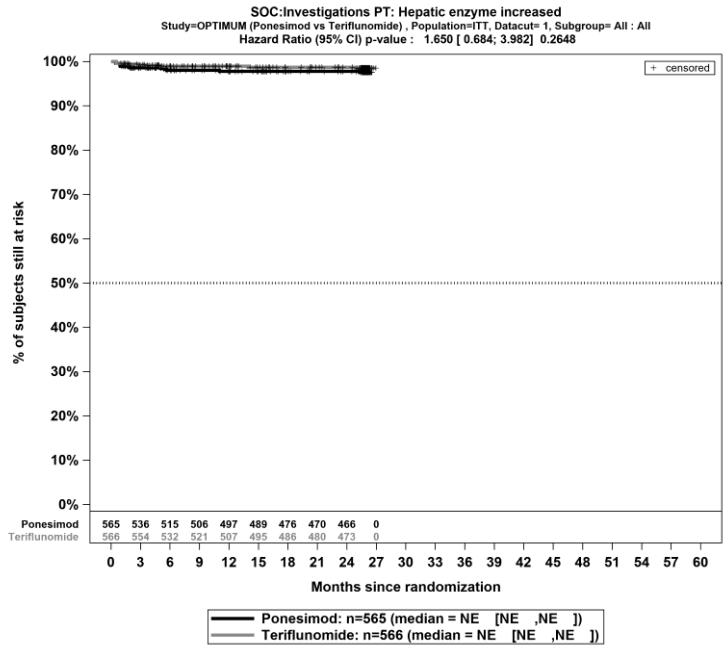
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Untersuchungen PT: Alaninaminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



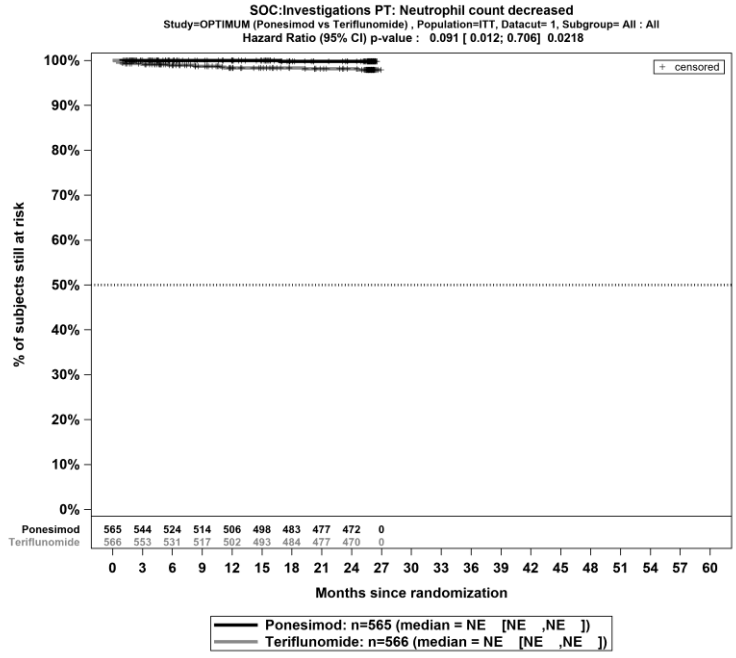
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Untersuchungen PT: Aspartataminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



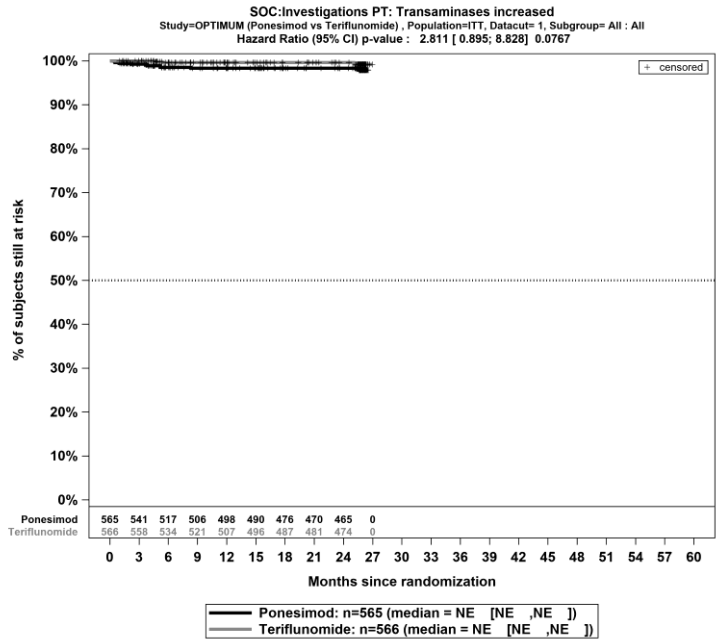
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Untersuchungen PT: C-reaktives Protein erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



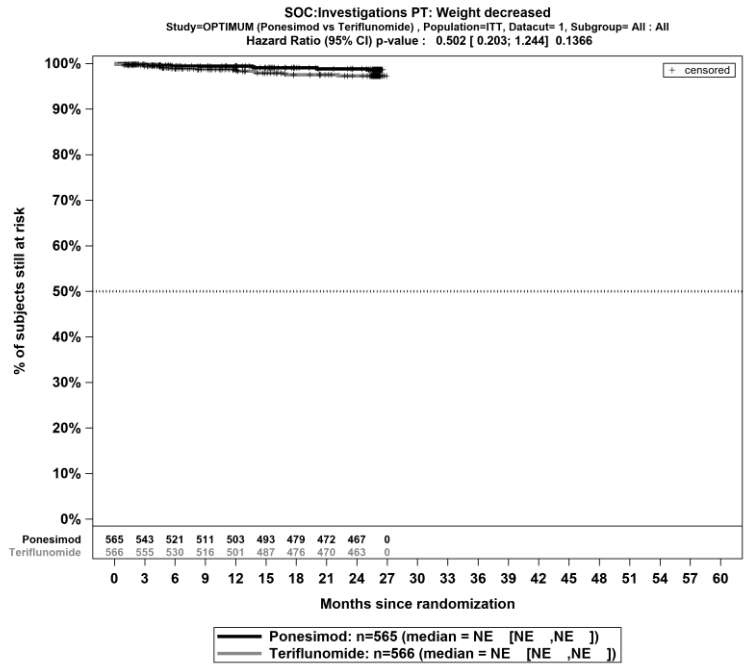
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Untersuchungen PT: Leberenzym erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Untersuchungen PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

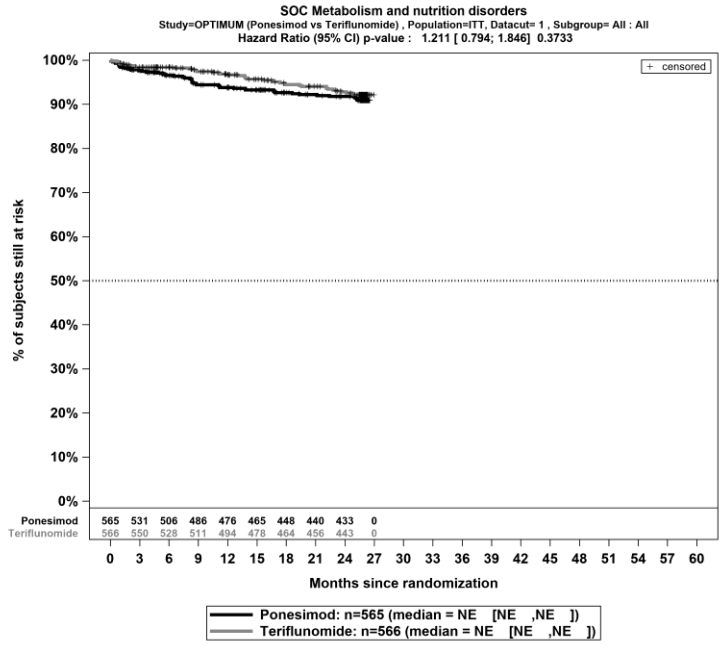


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Untersuchungen PT: Transaminasen erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

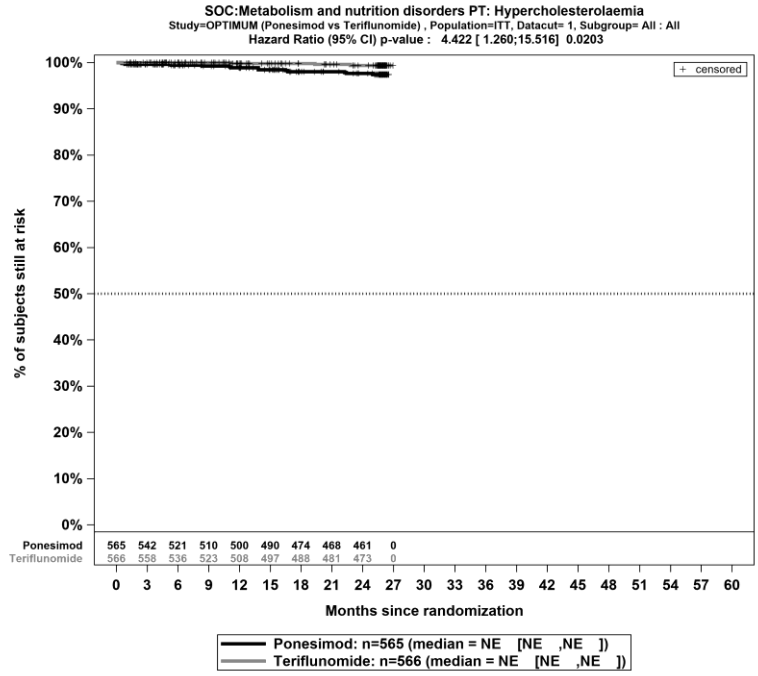


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Untersuchungen PT: Gewicht erniedrigt (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

SOC- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

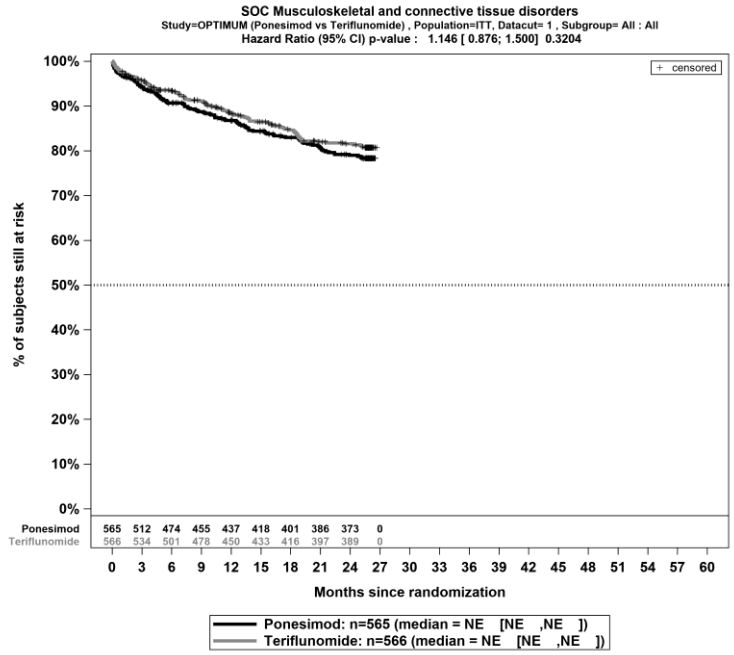


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

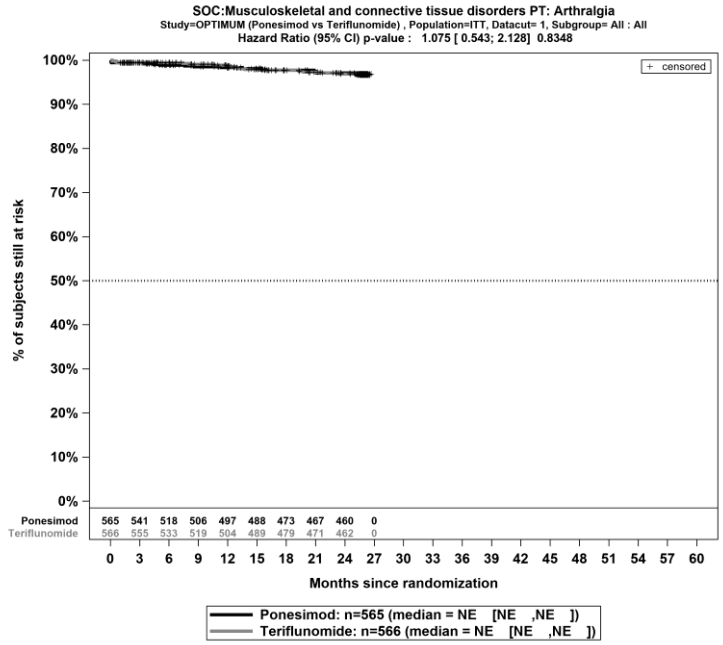


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Hypercholesterinämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

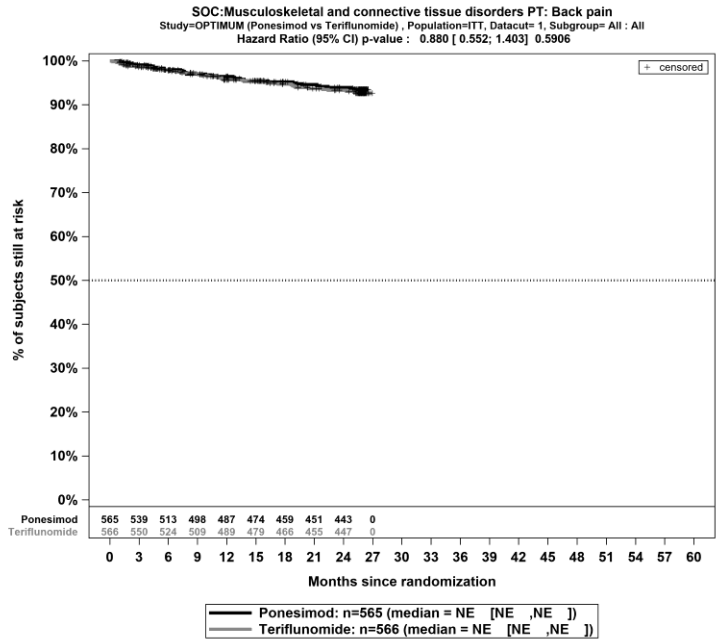
SOC- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen



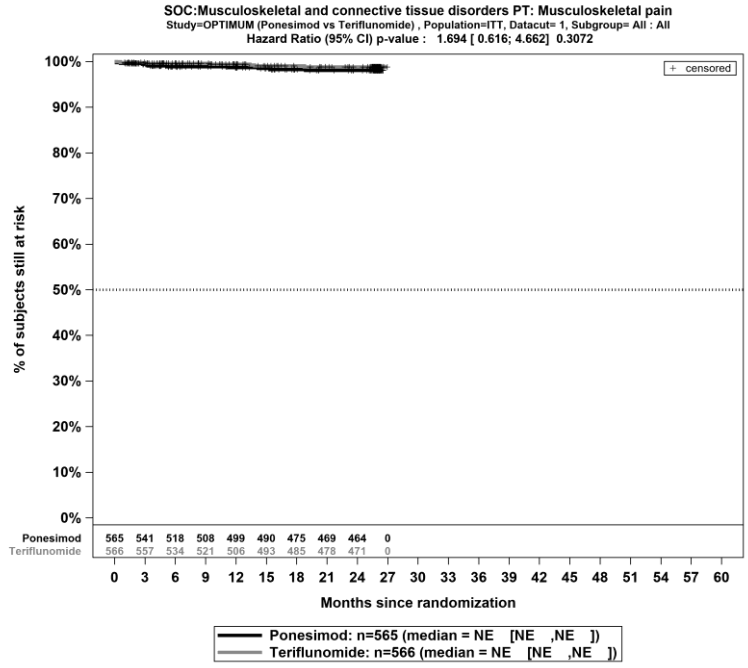
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



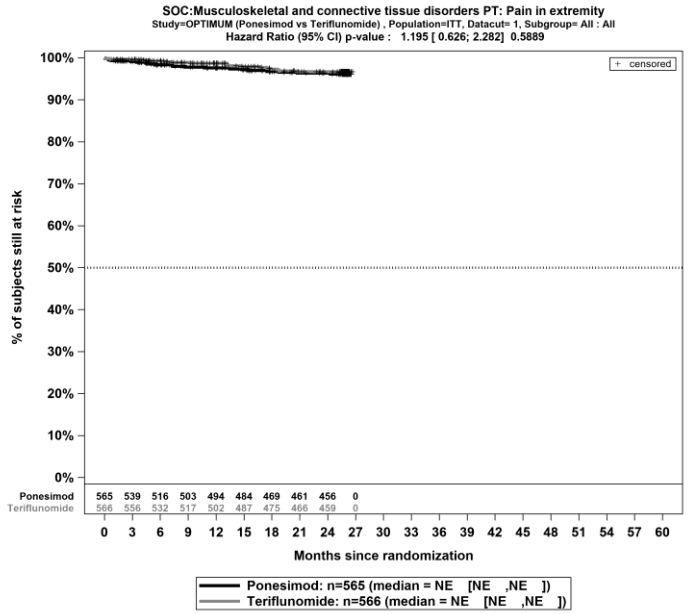
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Arthralgie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Back Schmerz (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

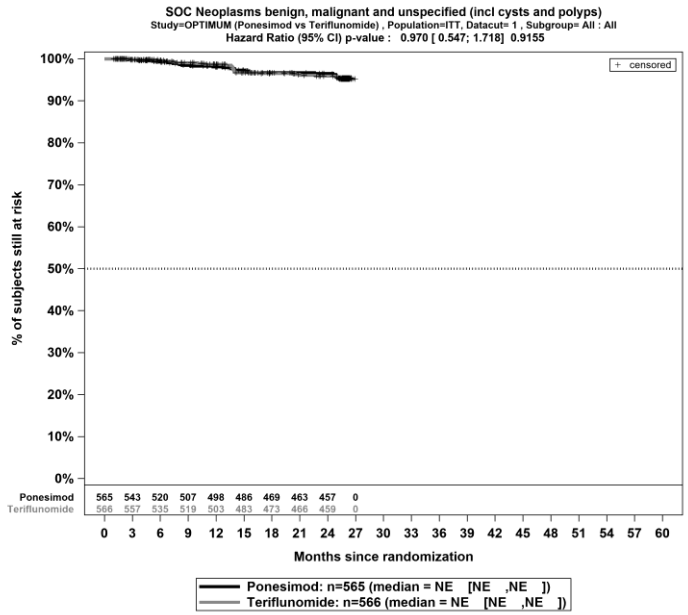


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Musculoskeletal Schmerz (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



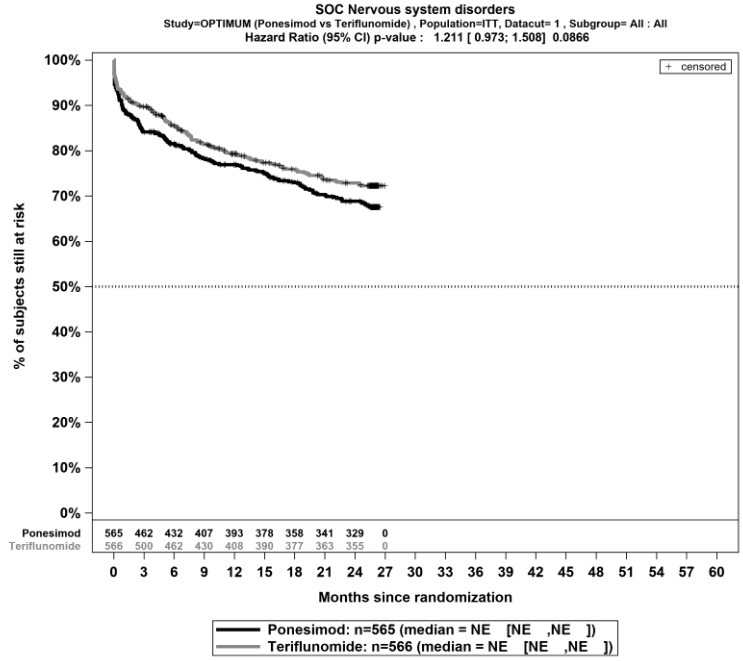
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Schmerz in einer Extremität (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

SOC- Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

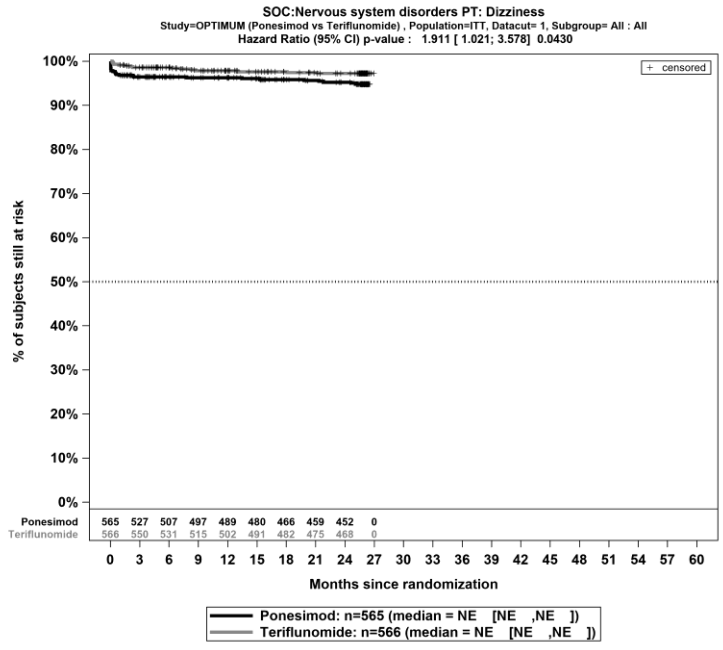


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

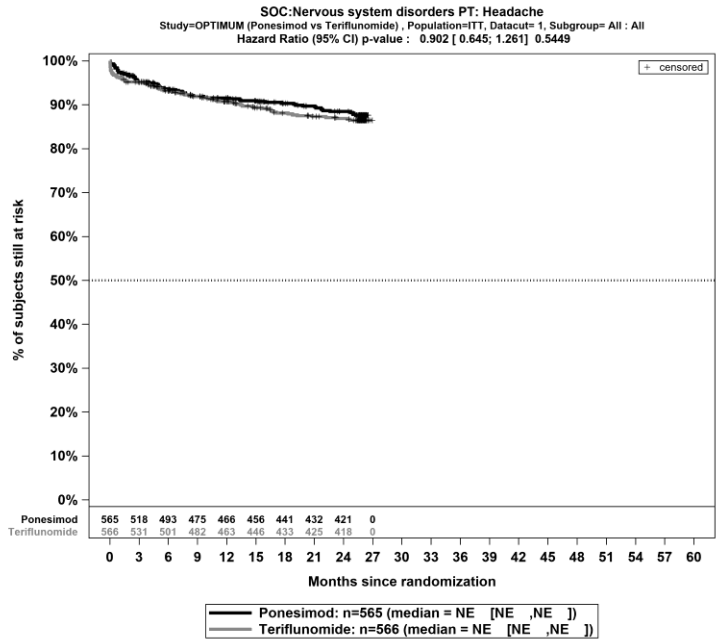
SOC- Erkrankungen des Nervensystems



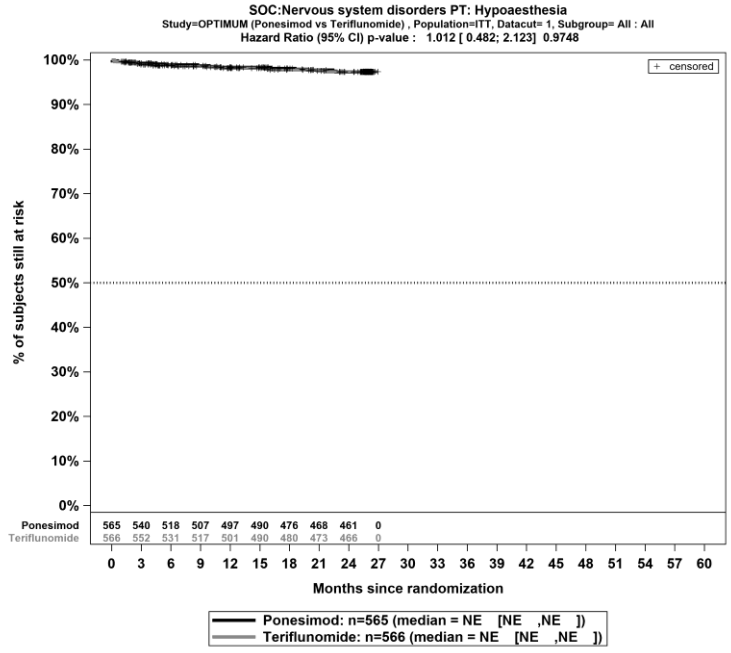
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



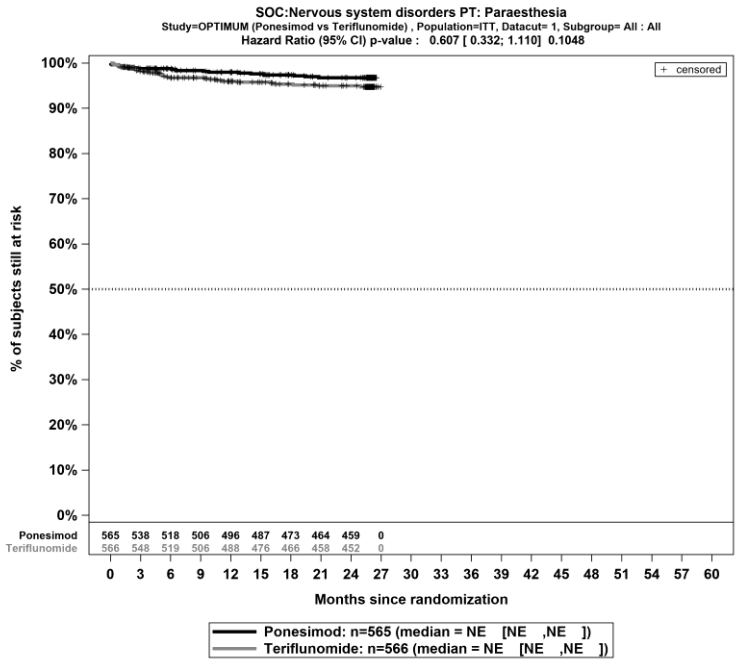
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Nervensystems PT: Schwindelgefühl (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



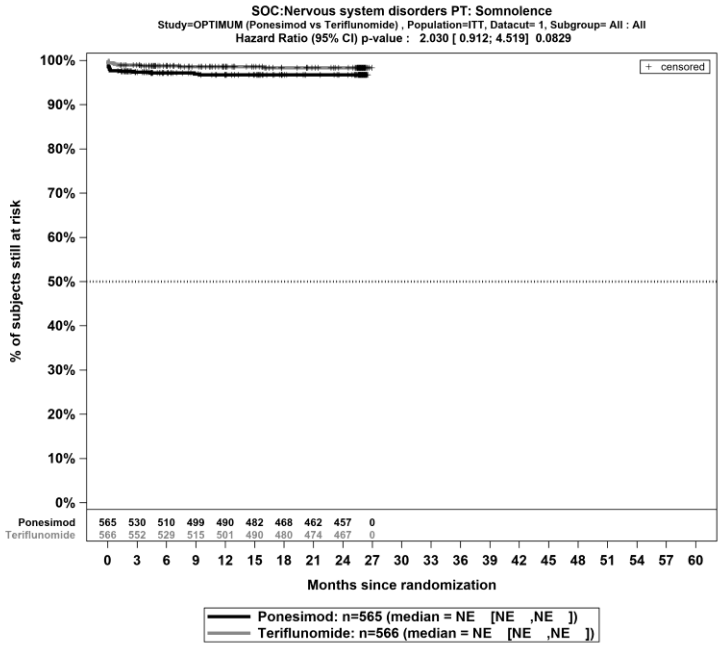
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Nervensystems PT: Kopfschmerz (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Nervensystems PT: Hypästhesie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

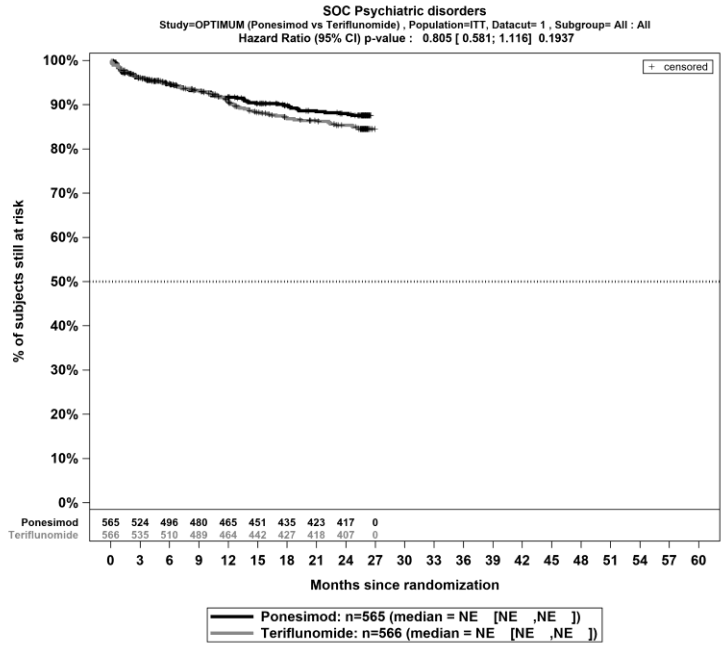


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Nervensystems PT: Parästhesie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

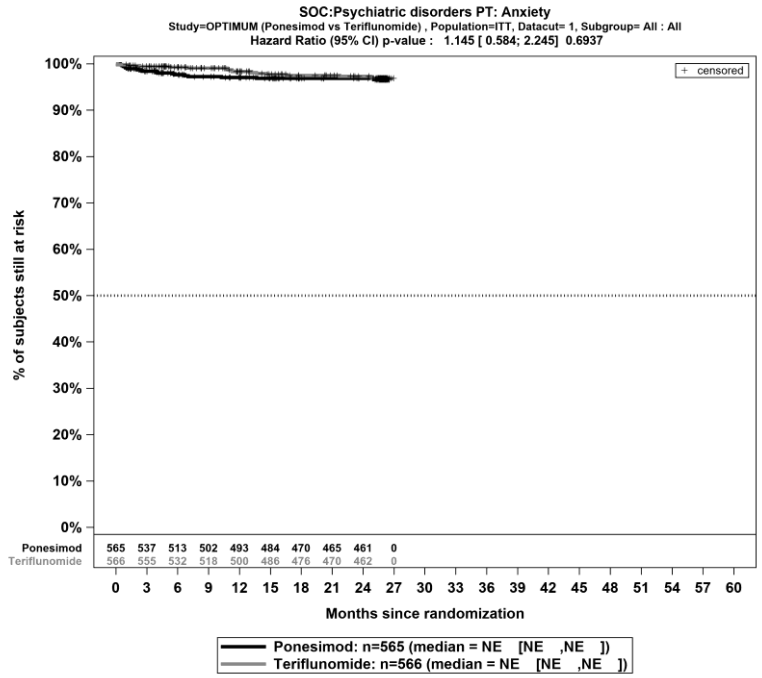


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Nervensystems PT: Somnolenz (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

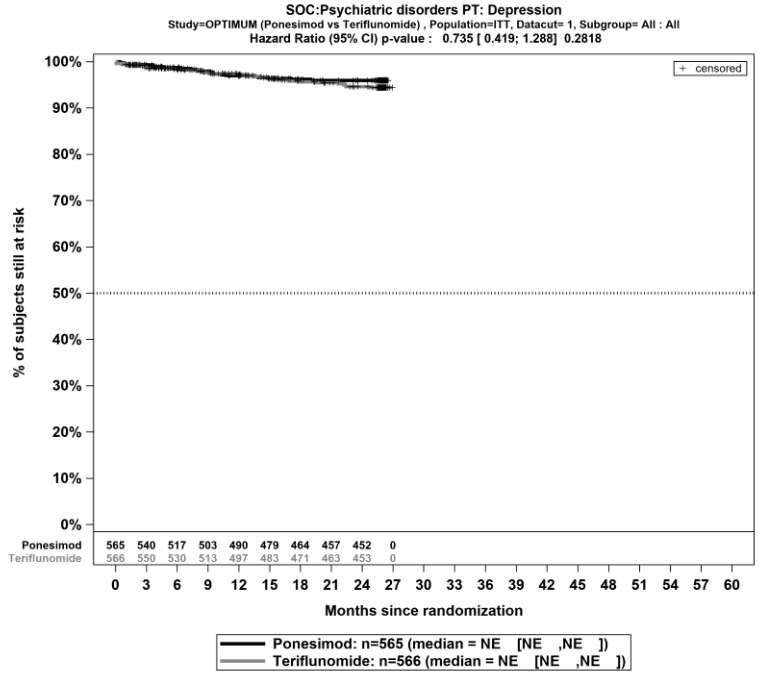
SOC- Psychiatrische Erkrankungen



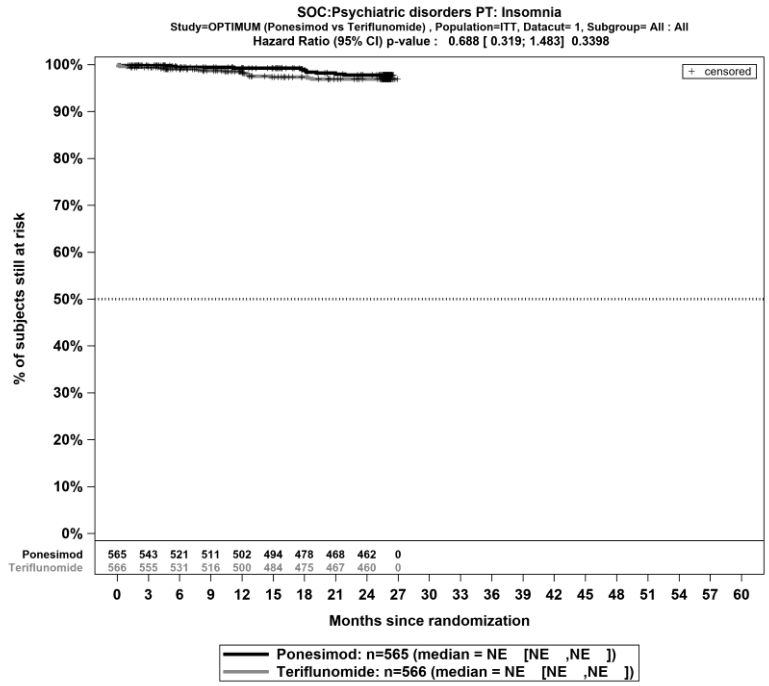
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Psychiatrische Erkrankungen PT: Angst (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

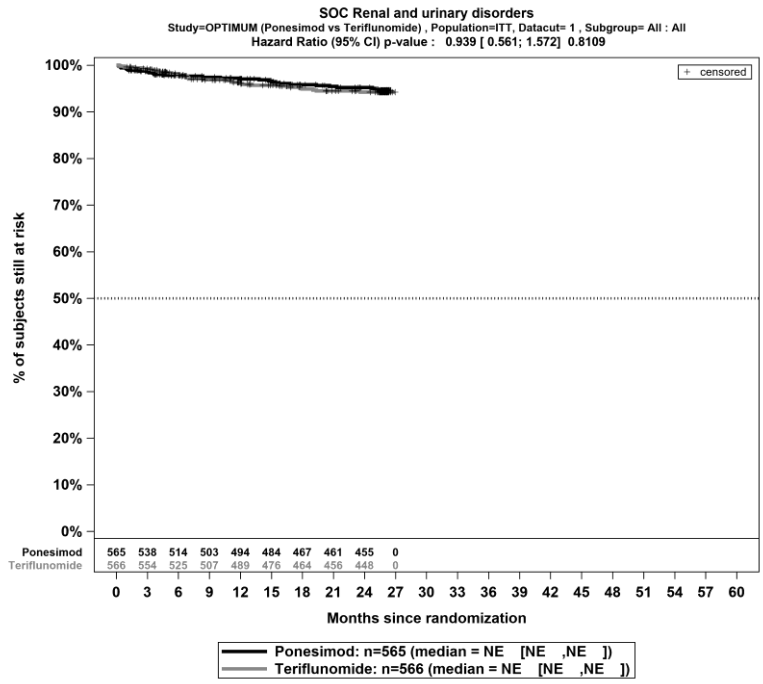


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Psychiatrische Erkrankungen PT: Depression (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

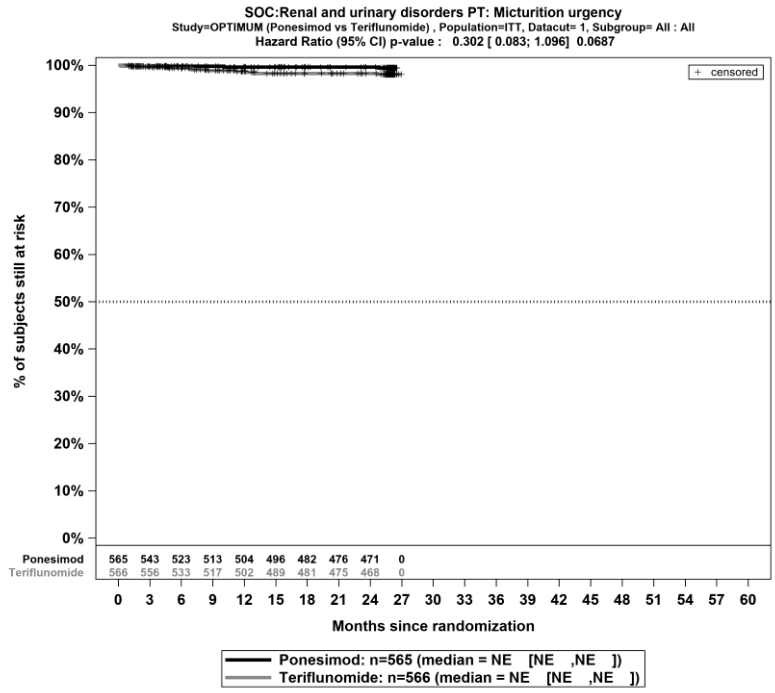


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Psychiatrische Erkrankungen PT: Schlaflosigkeit (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

SOC- Erkrankungen der Nieren und Harnwege

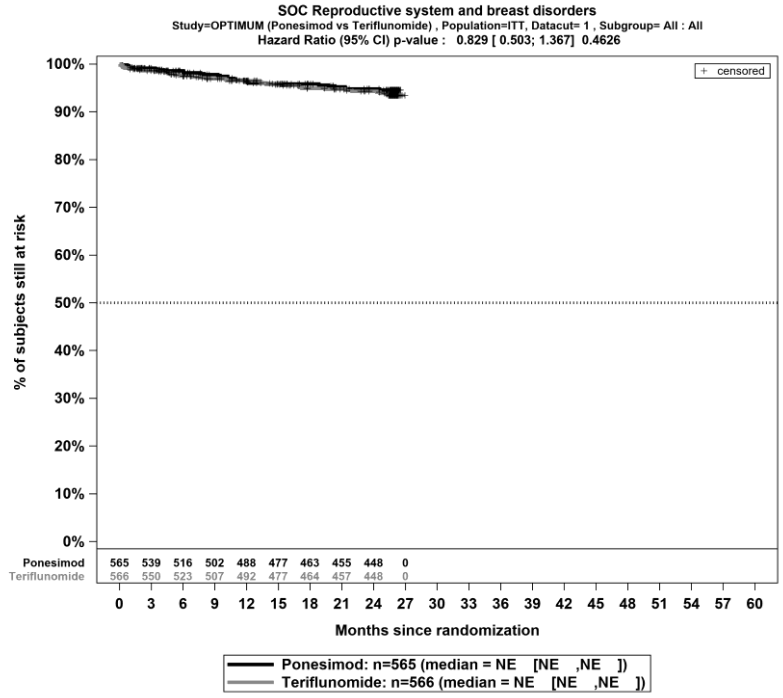


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



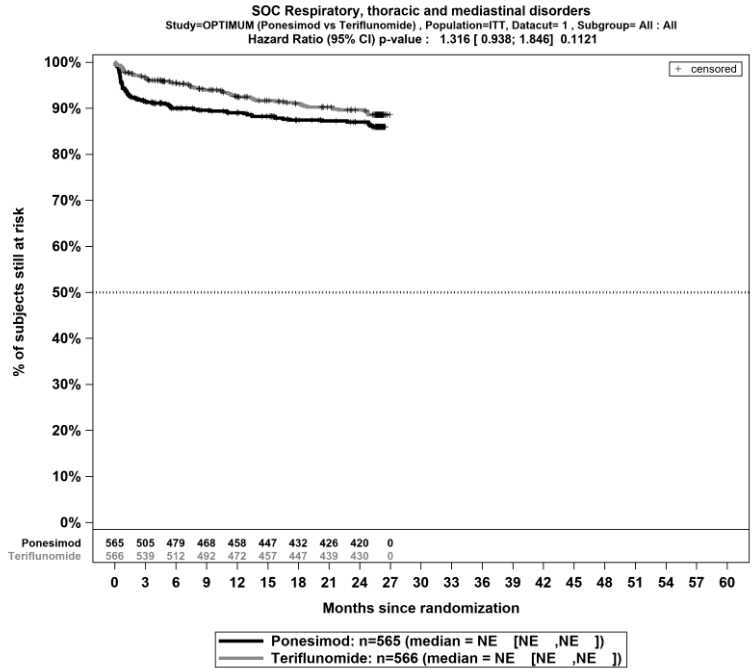
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Harndrang (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

SOC- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

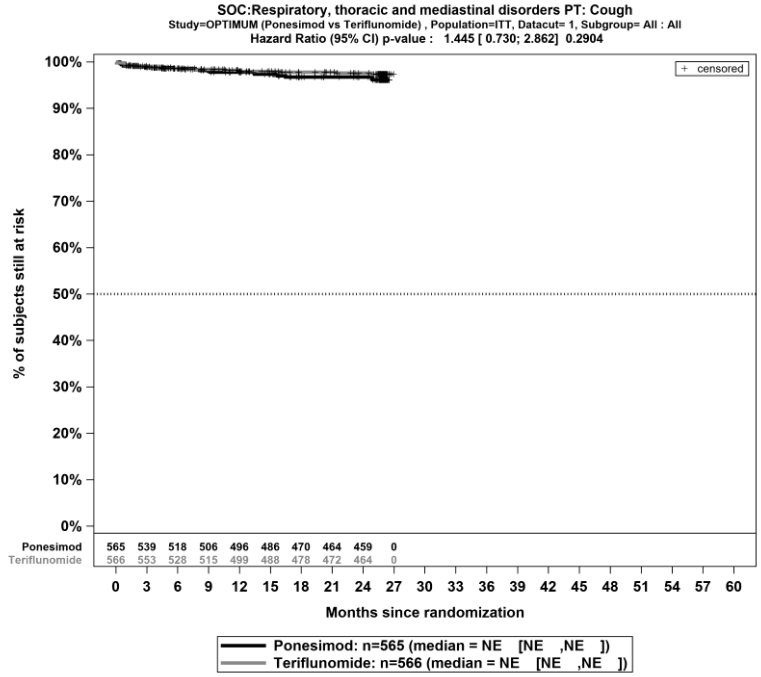


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

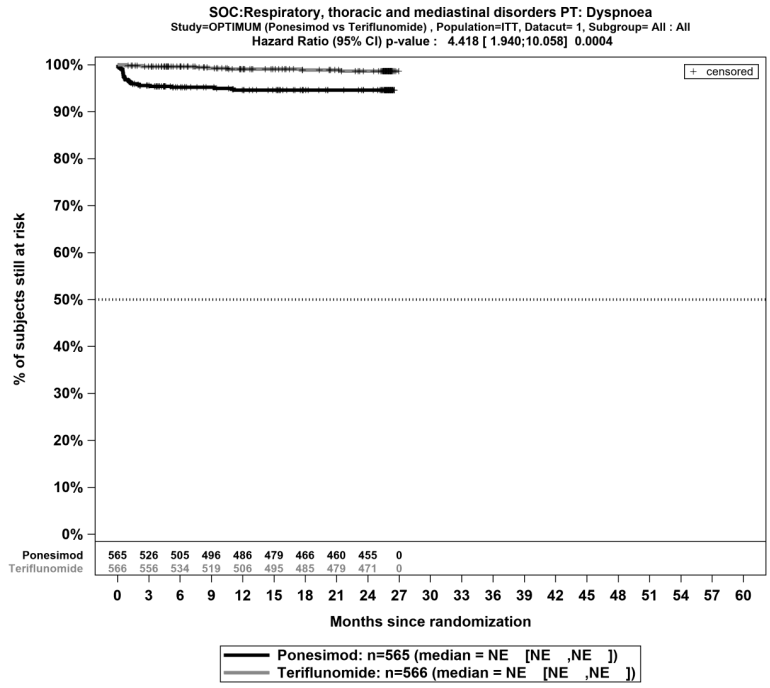
SOC- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums



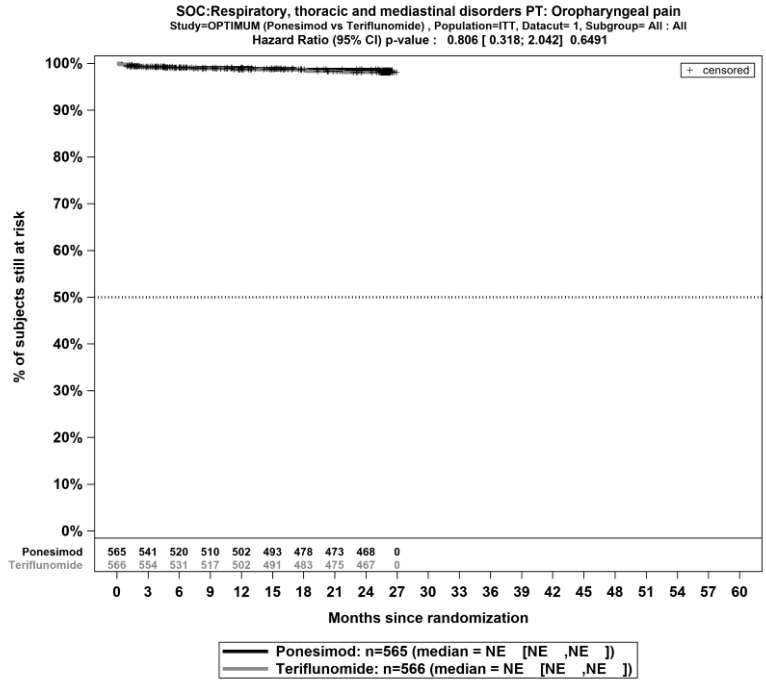
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums PT: Husten (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

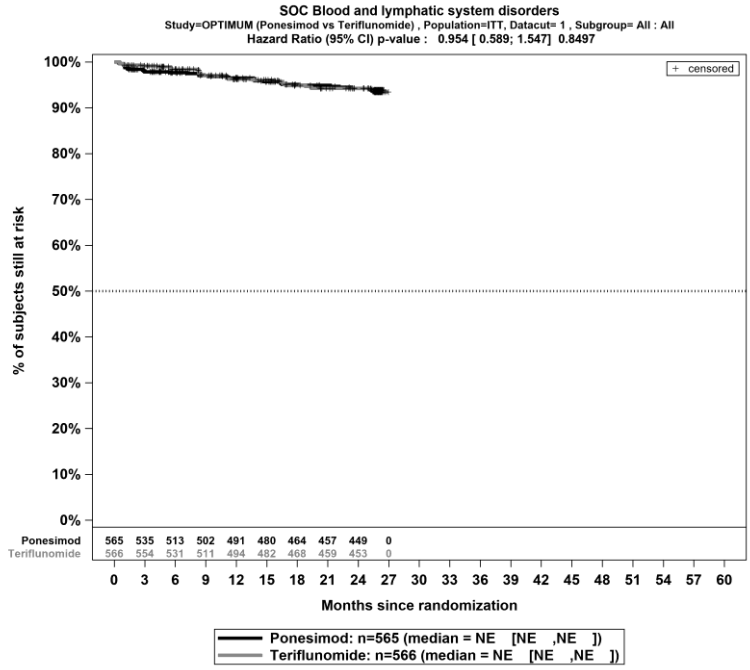


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums PT: Dyspnoe (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

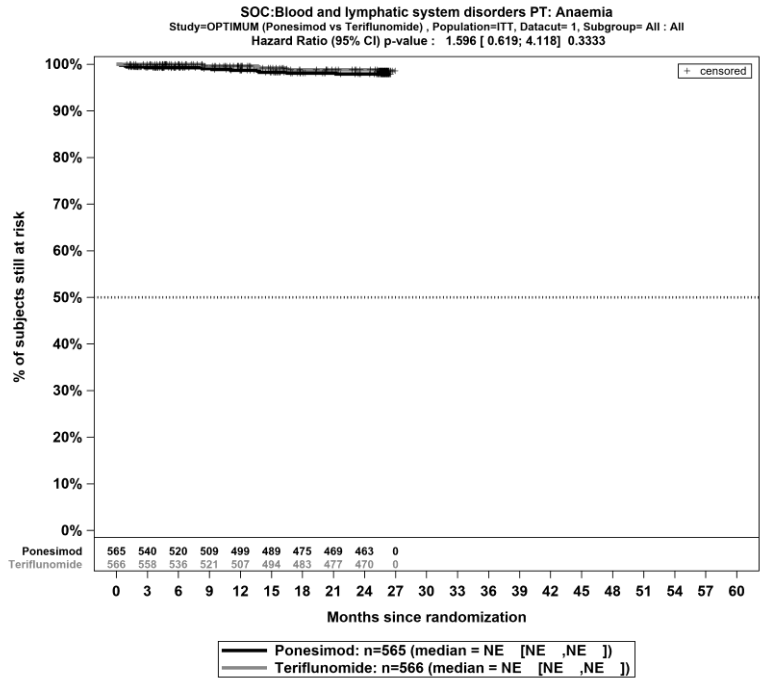


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums PT: Oropharyngeal Schmerz (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

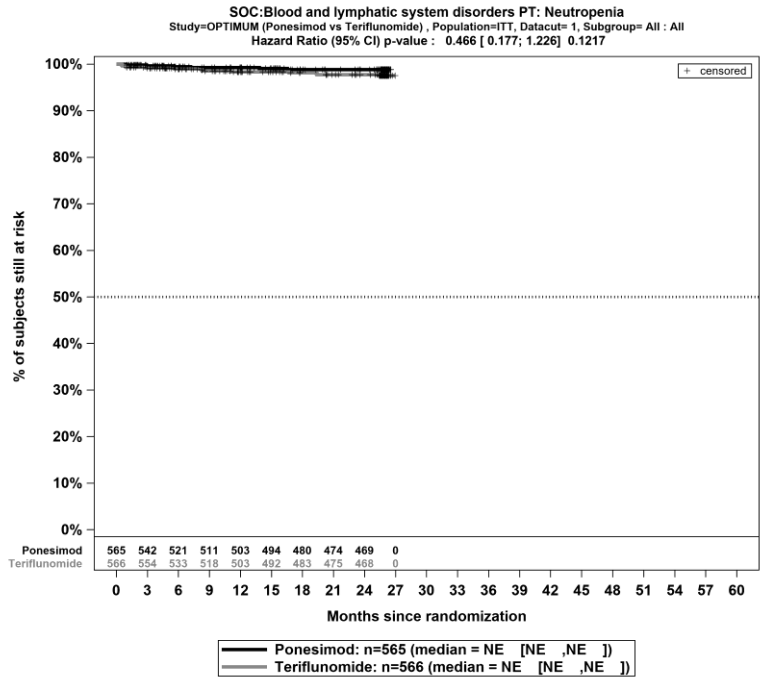
SOC- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems



Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

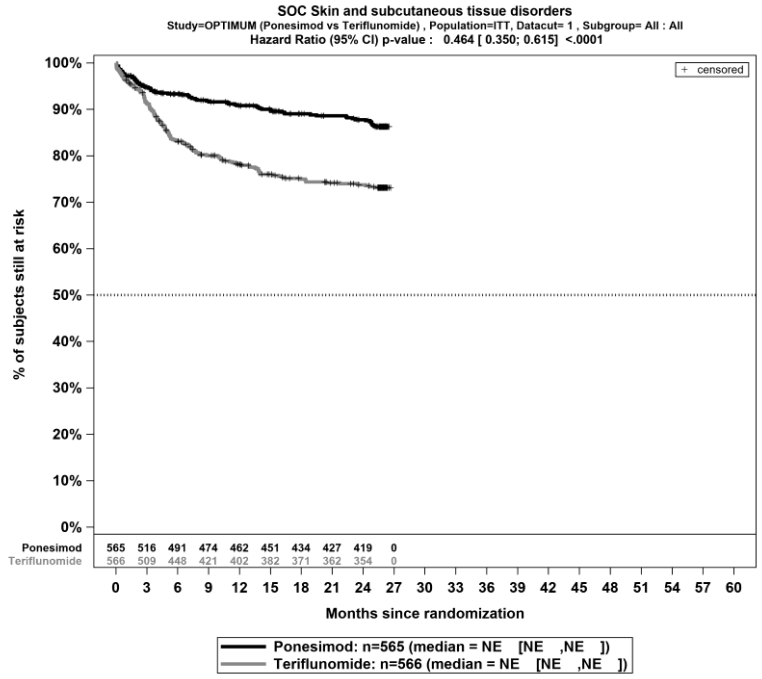


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Anämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

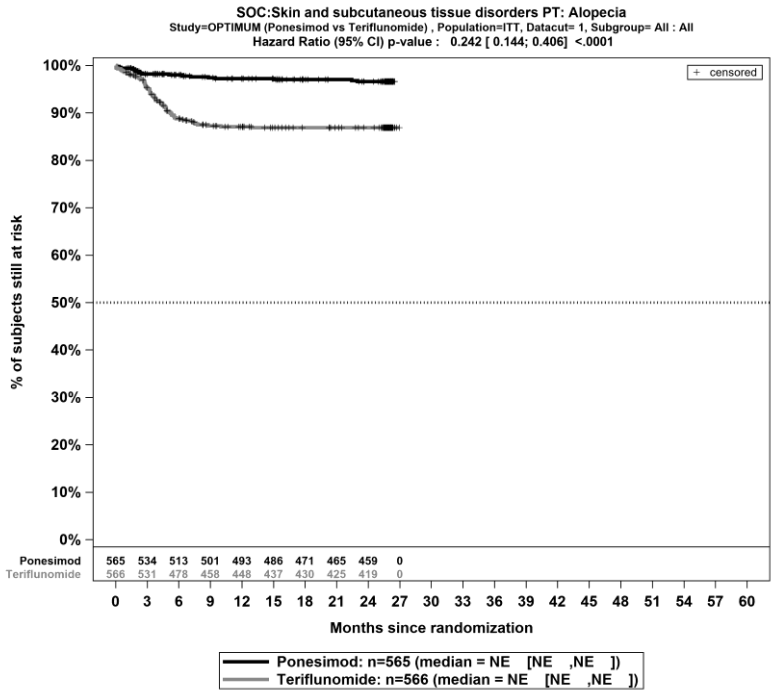


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

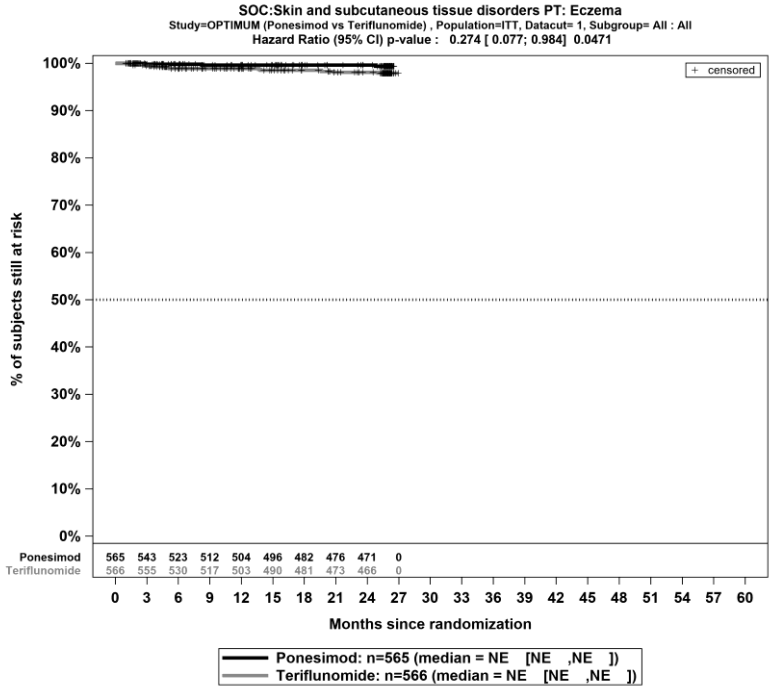
SOC- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes



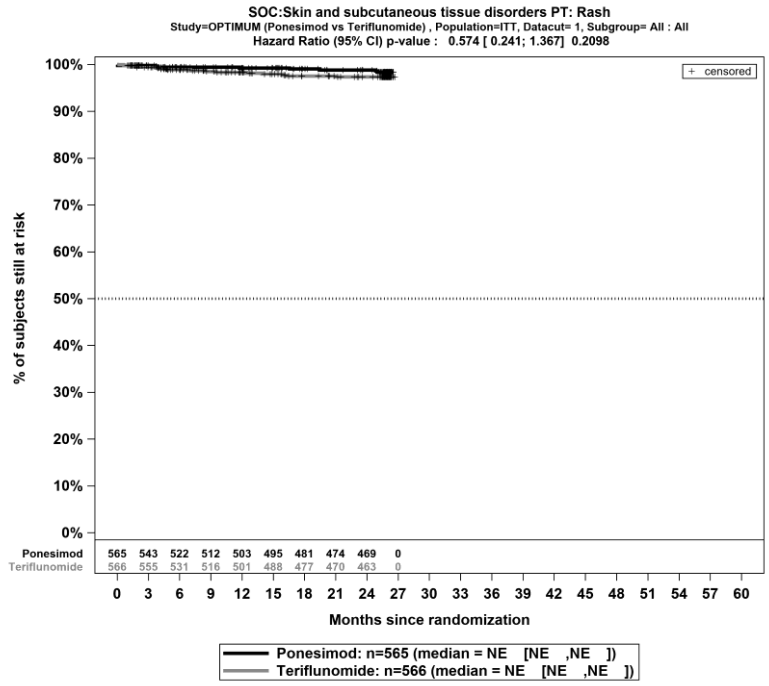
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT: Alopezie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

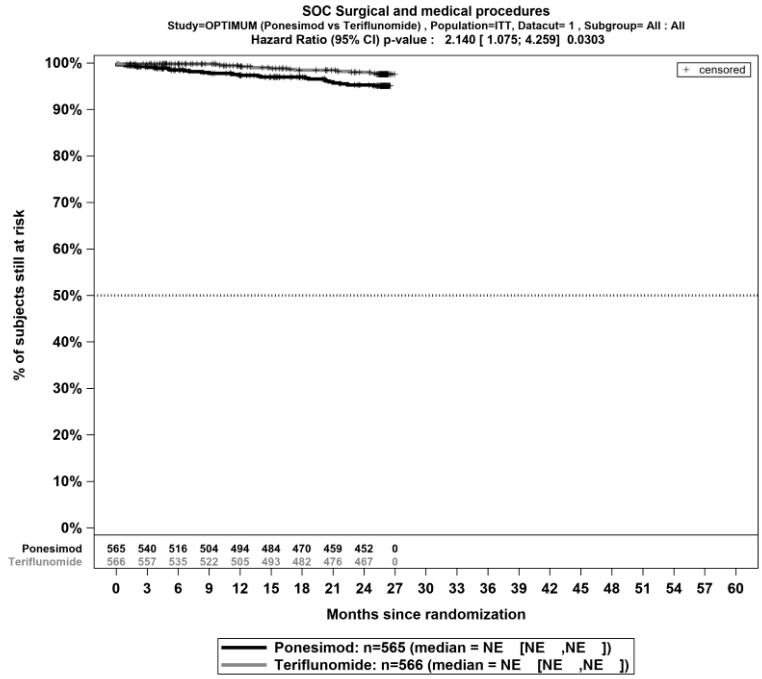


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT: Ekzem (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



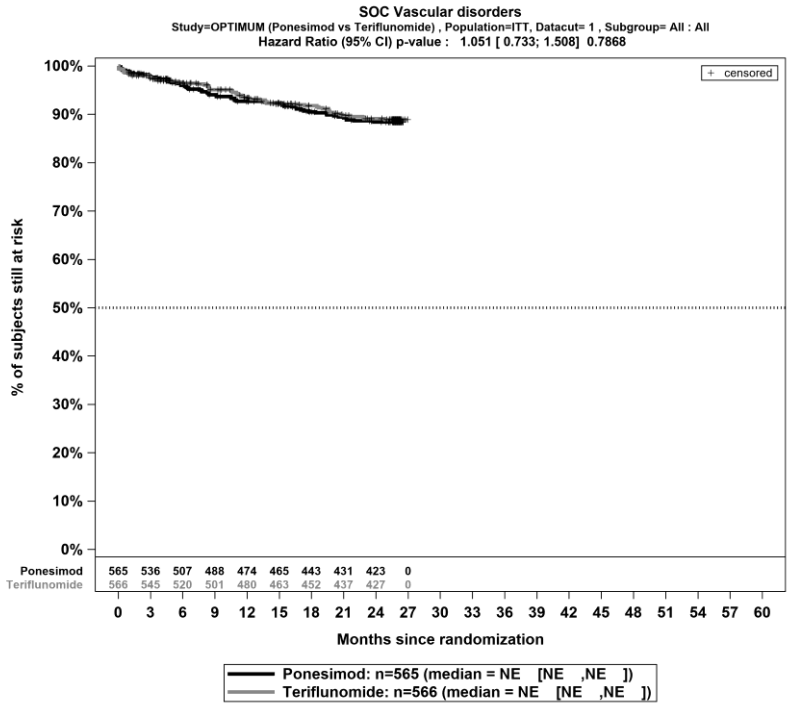
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT: Ausschlag (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

SOC- Chirurgische und medizinische Eingriffe

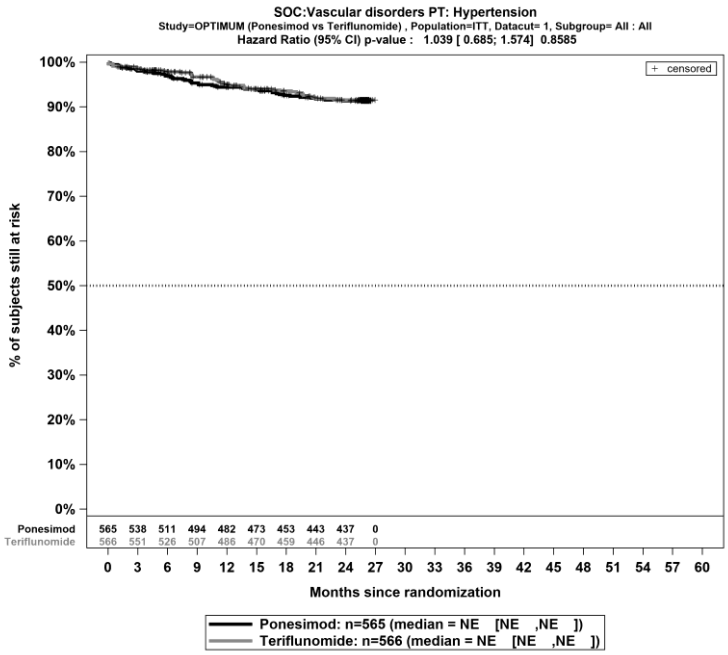


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Chirurgische und medizinische Eingriffe (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

SOC- Gefäßerkrankungen

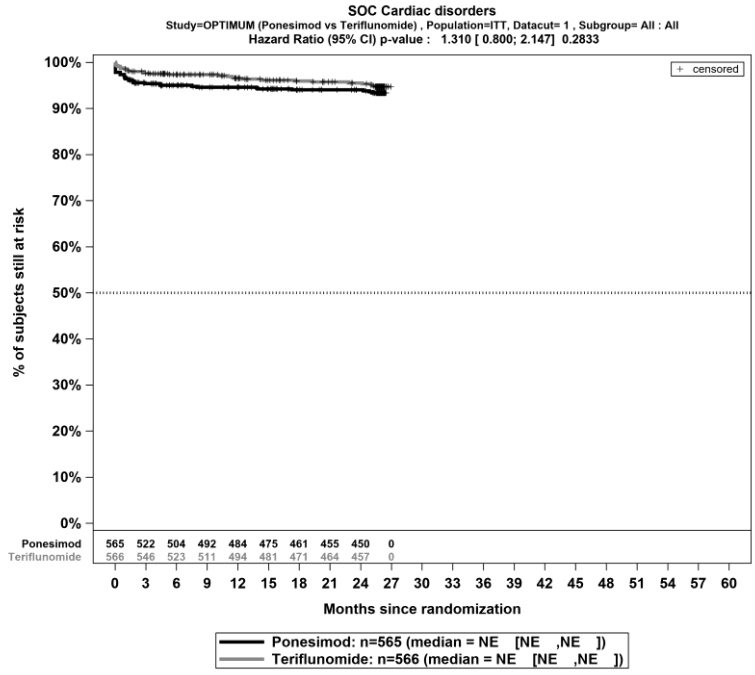


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Gefäßerkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



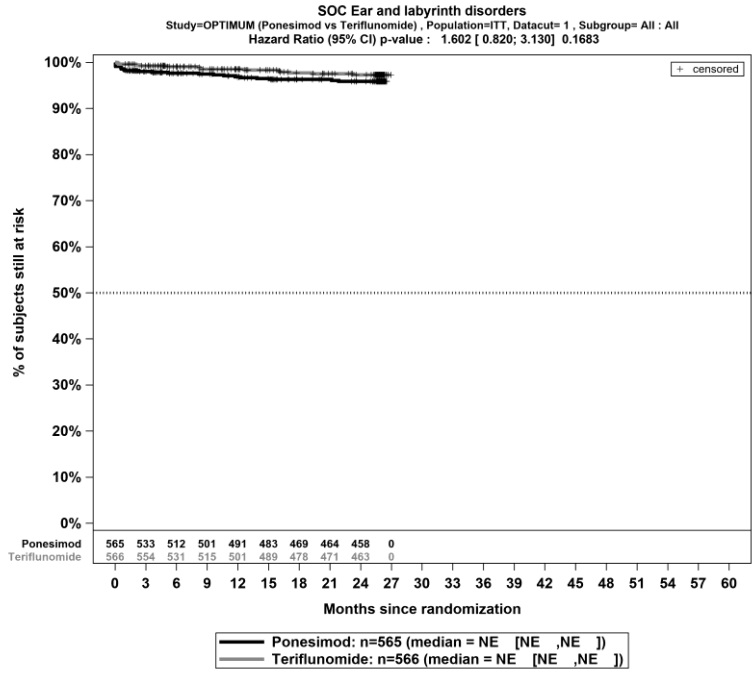
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Gefäßerkrankungen PT: HyperAnspannung (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

SOC- Herzerkrankungen

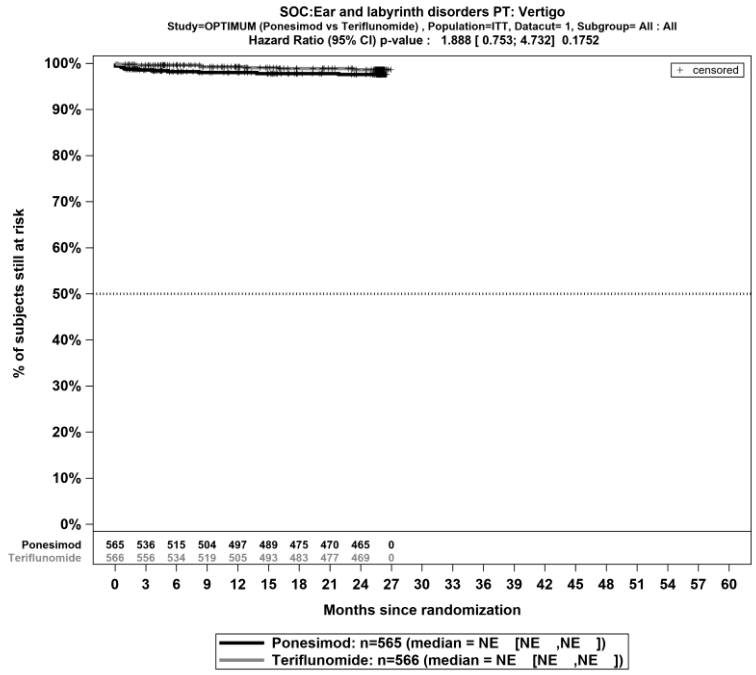


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Herzerkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

SOC- Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

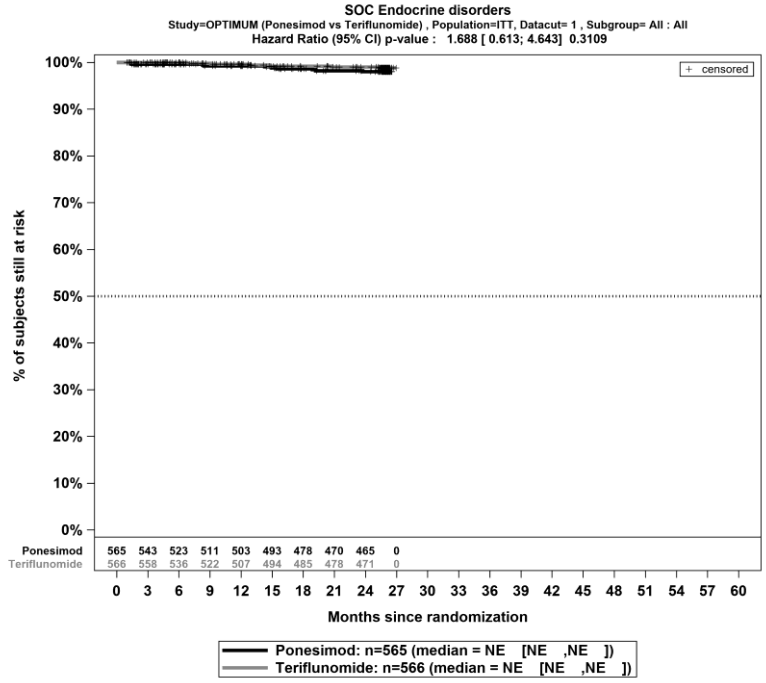


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



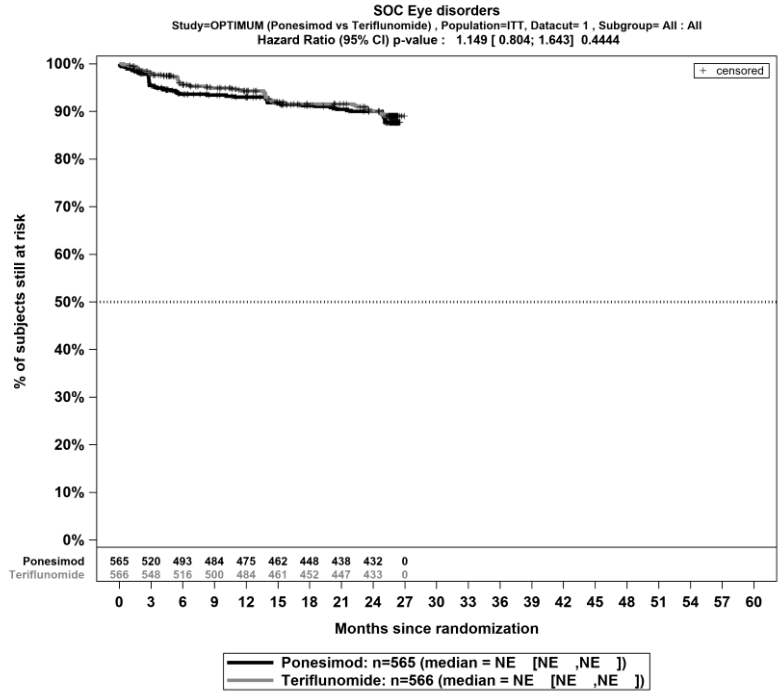
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths PT: Vertigo (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

SOC- Endokrine Erkrankungen



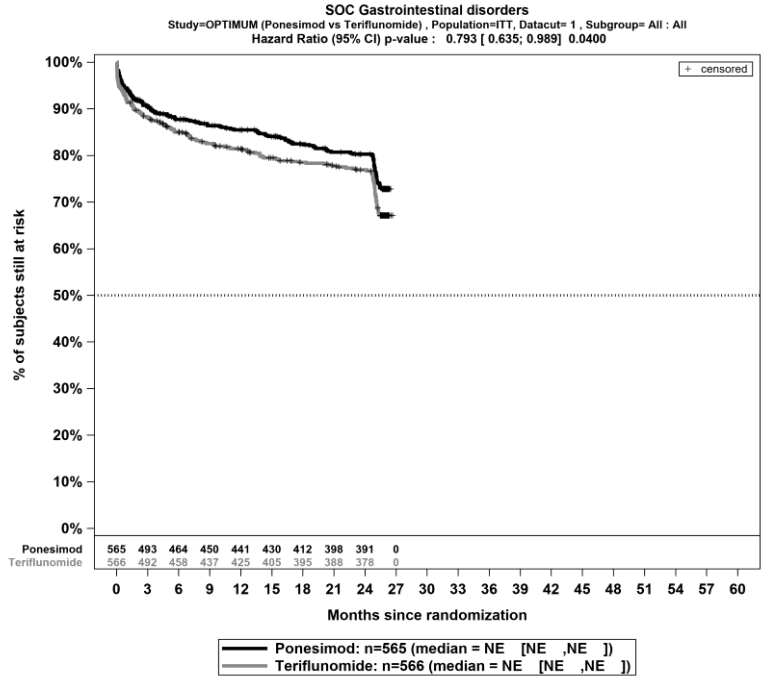
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Endokrine Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

SOC- Augenerkrankungen

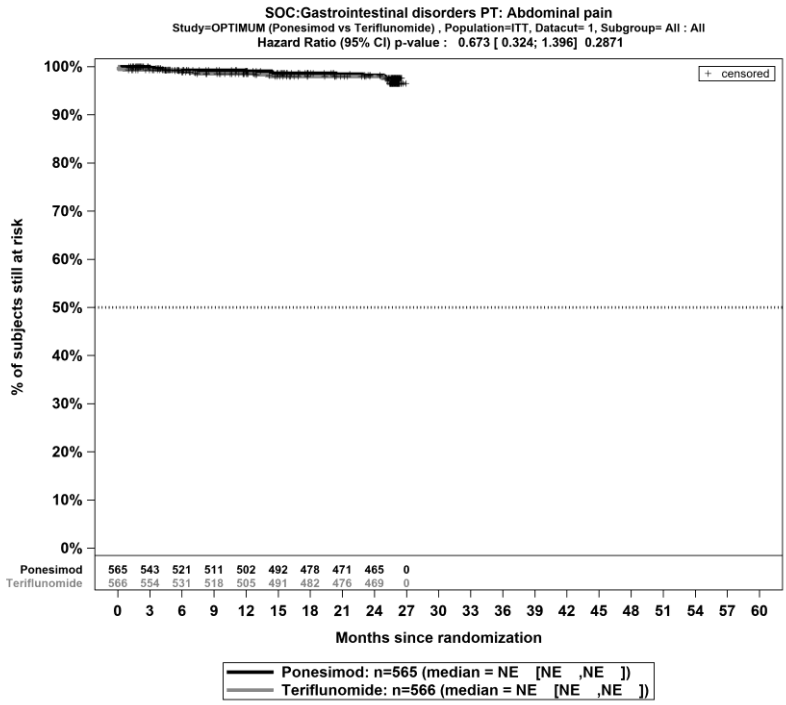


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Augenerkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

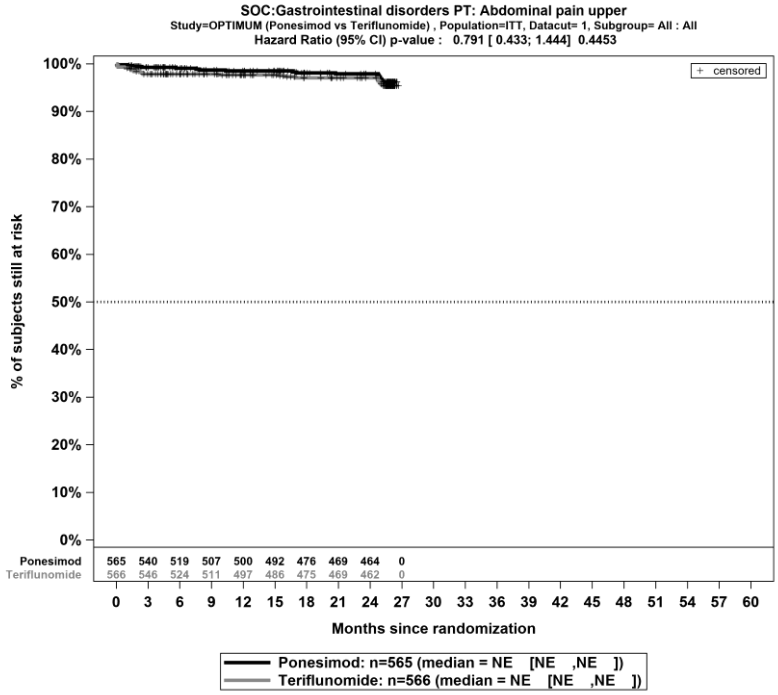
SOC- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts



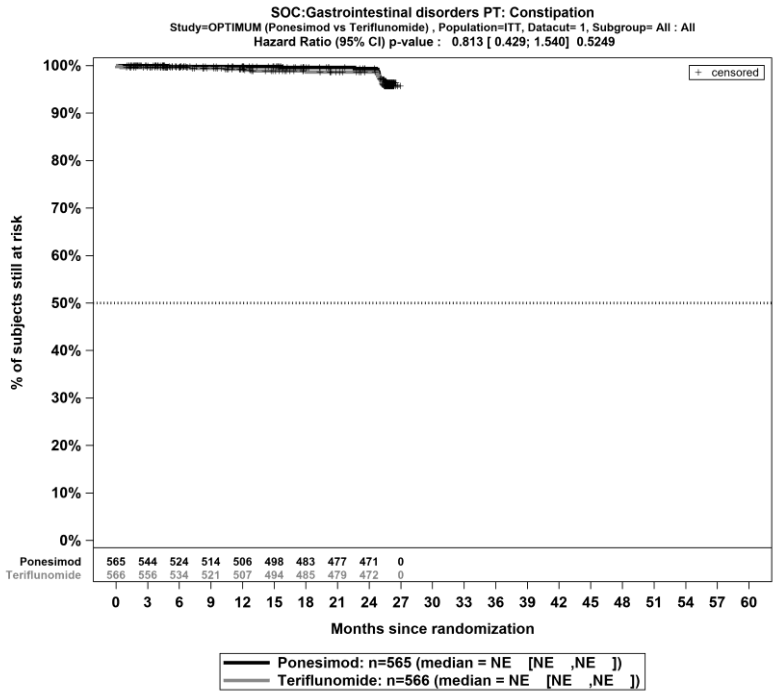
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



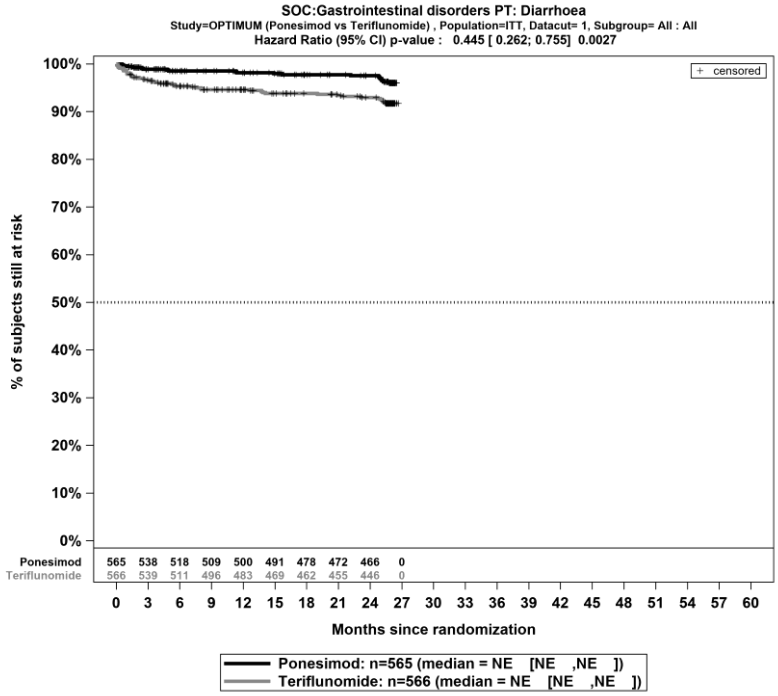
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Abdominal Schmerz (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



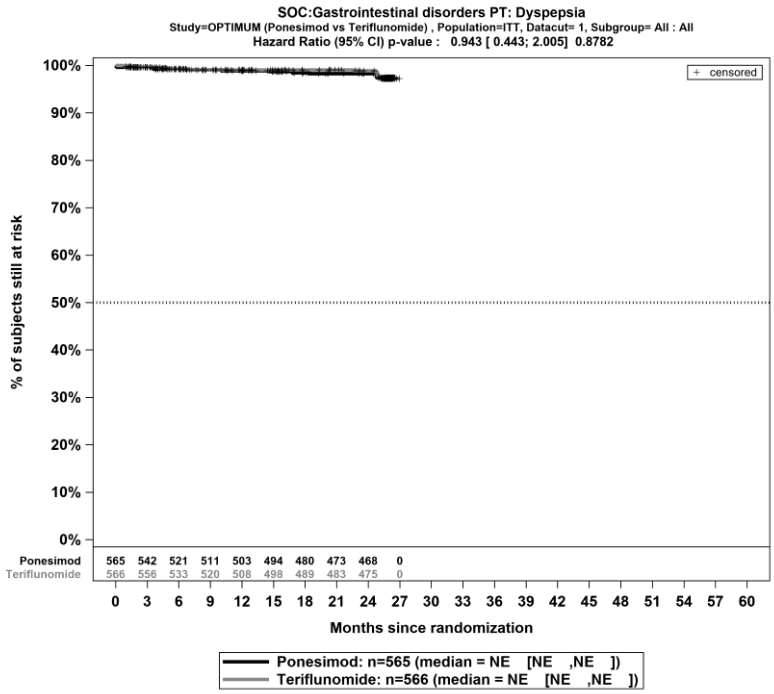
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Abdominal Schmerz upper (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



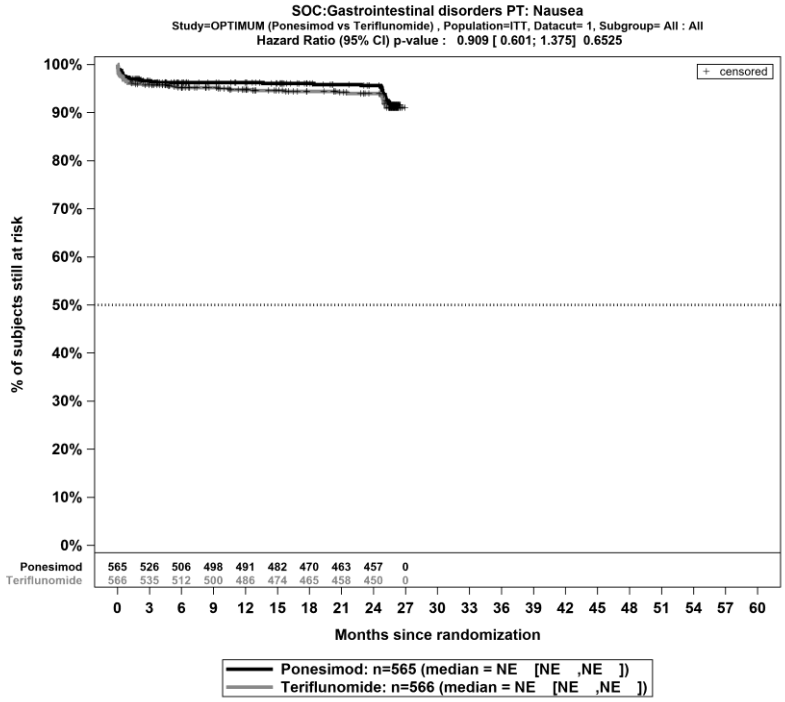
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Obstipation (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



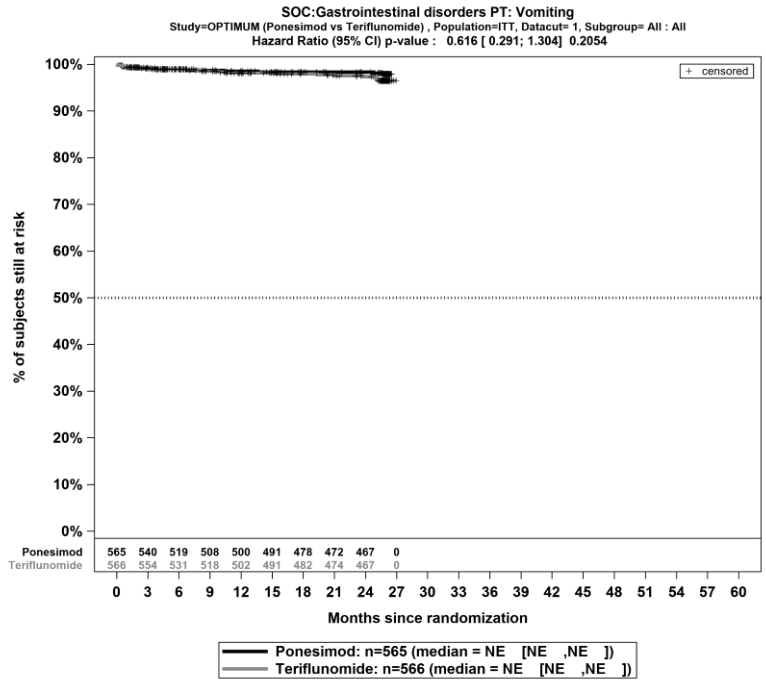
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Diarrhö (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Dyspepsie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

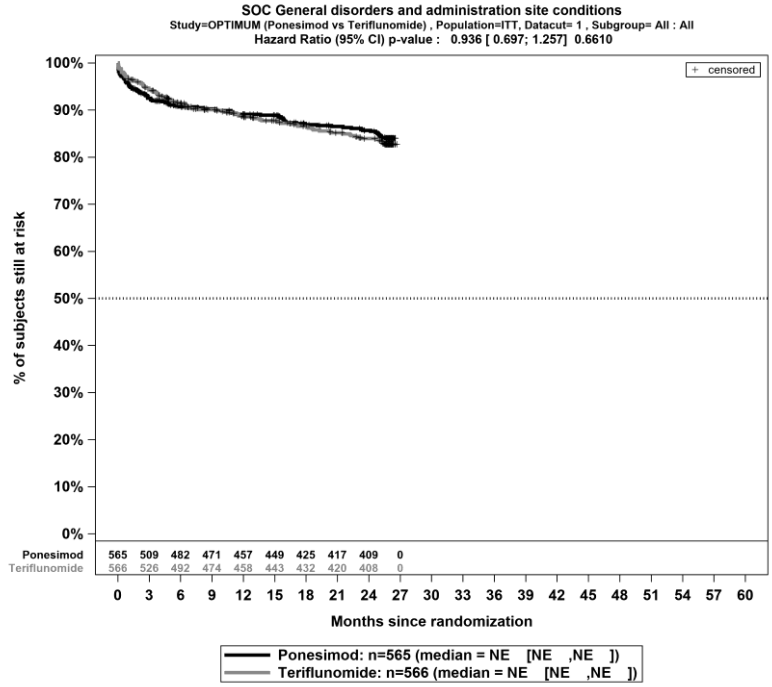


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Übelkeit (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

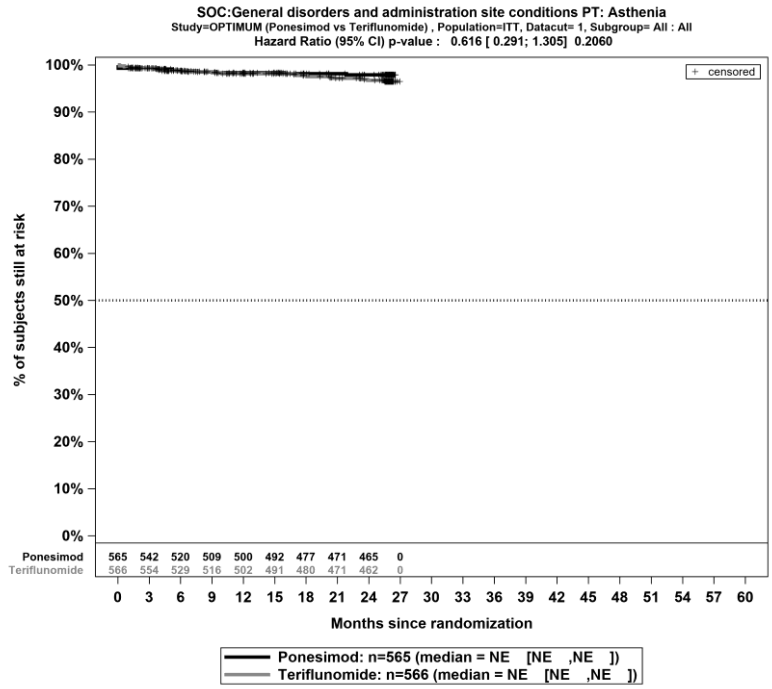


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Erbrechen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

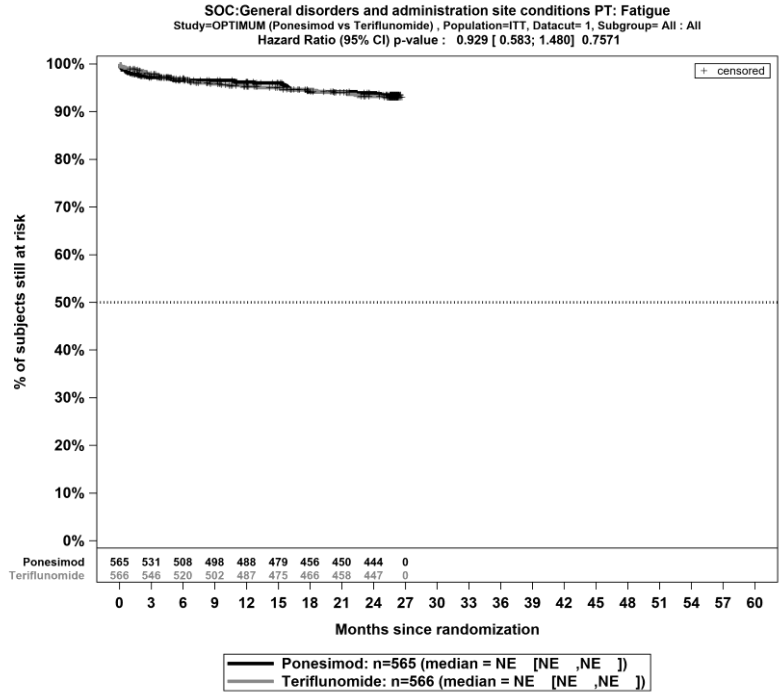
SOC- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort



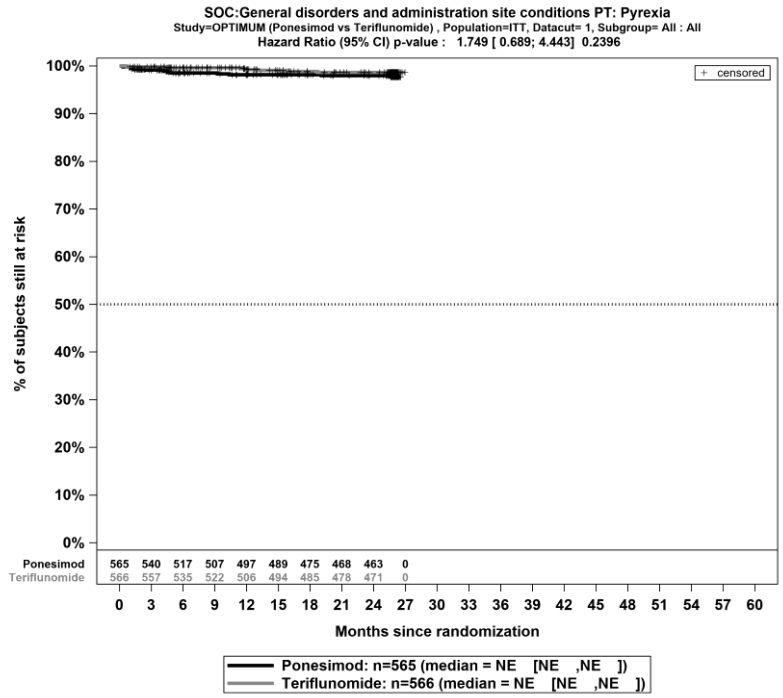
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Asthenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

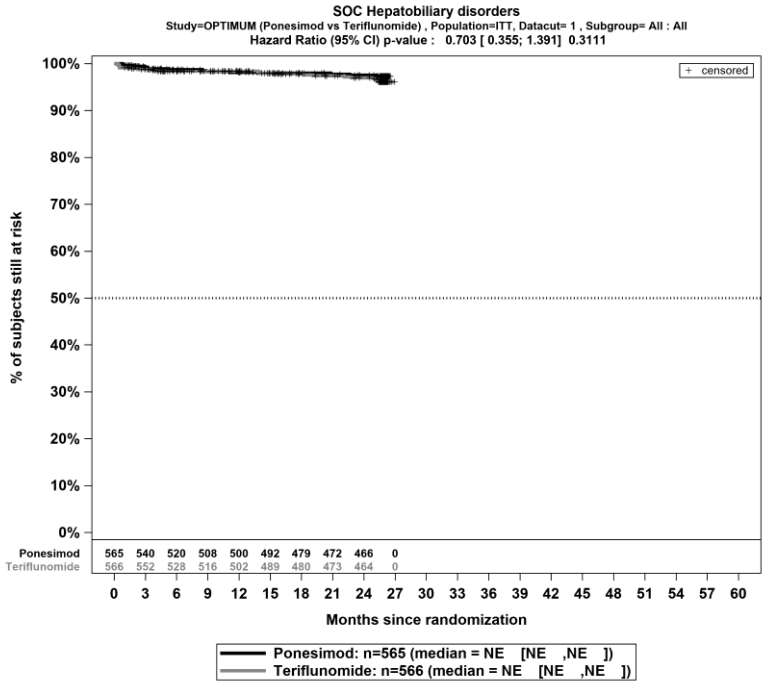


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Ermüdung (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



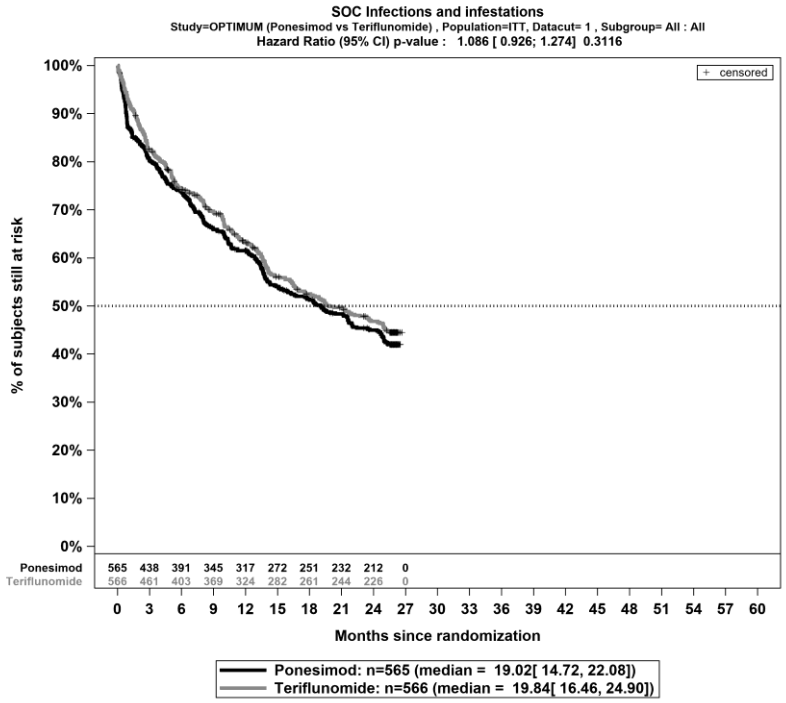
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Fieber (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

SOC- Leber- und Gallenerkrankungen

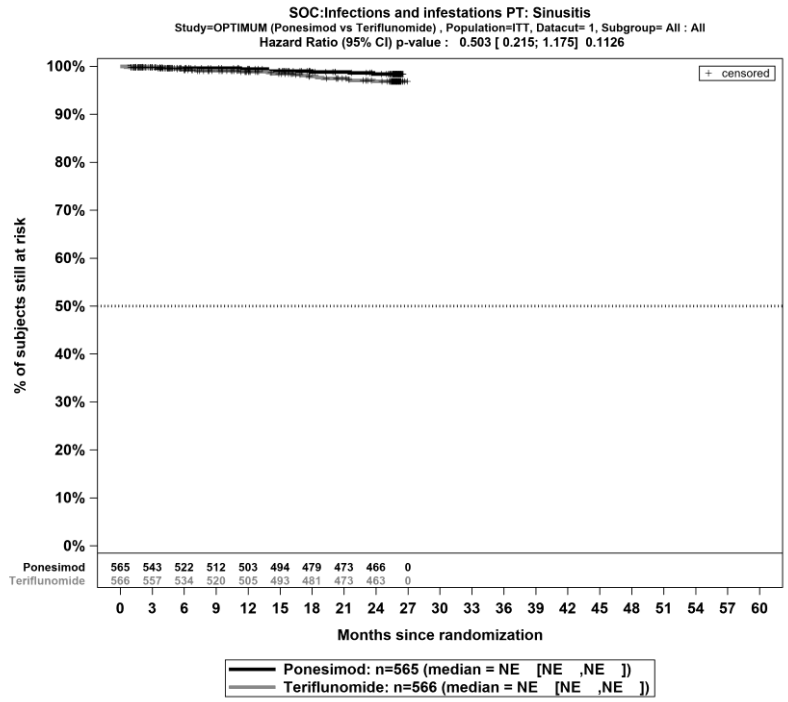


Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Leber- und Gallenerkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

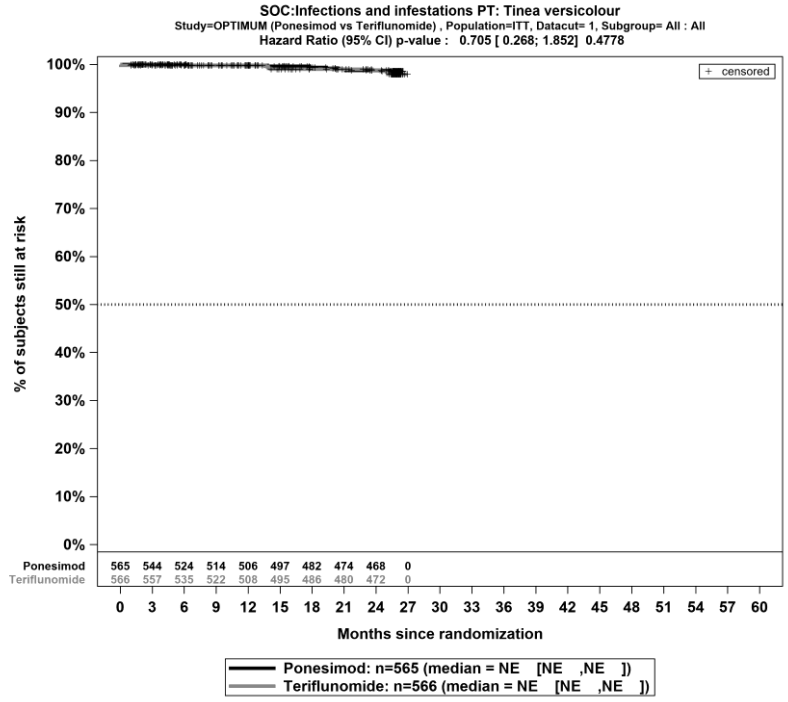
SOC- Infektionen und parasitäre Erkrankungen



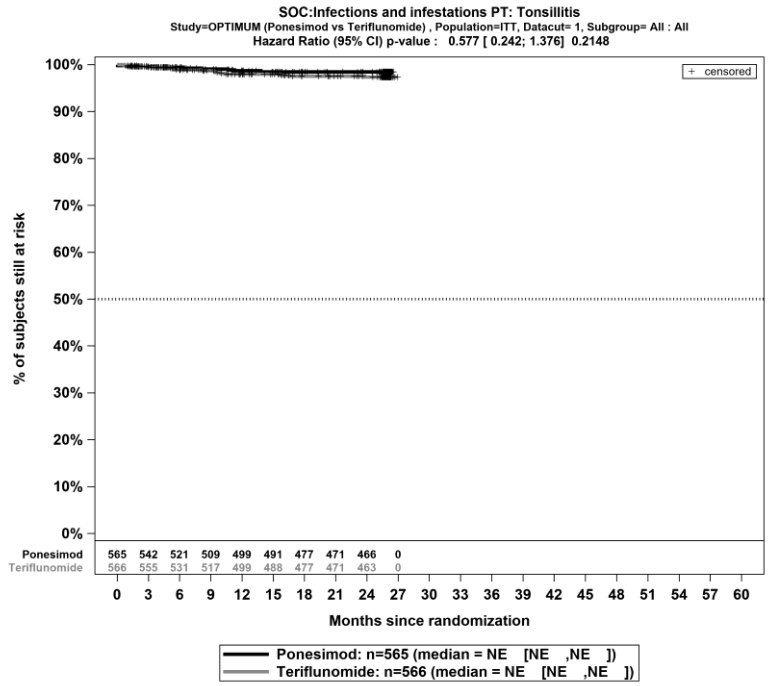
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



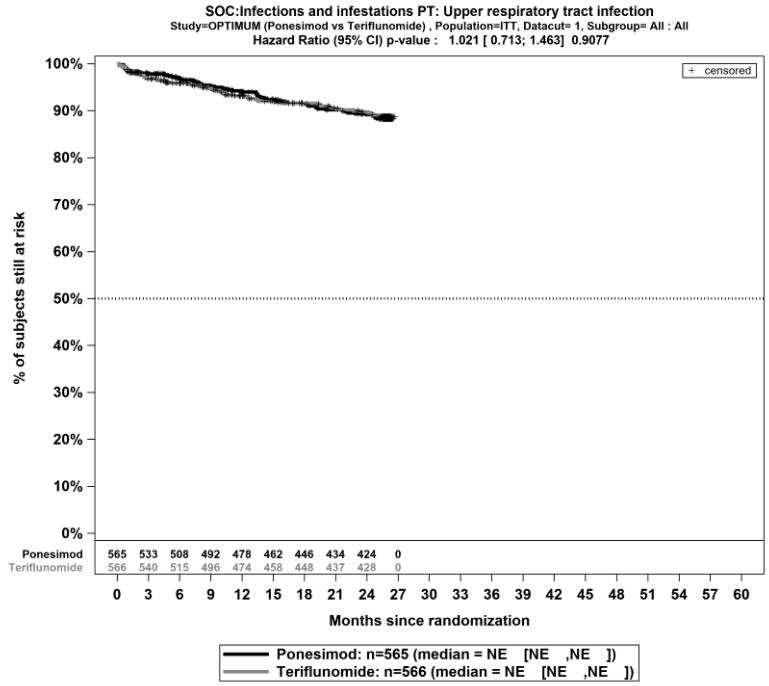
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Sinusitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



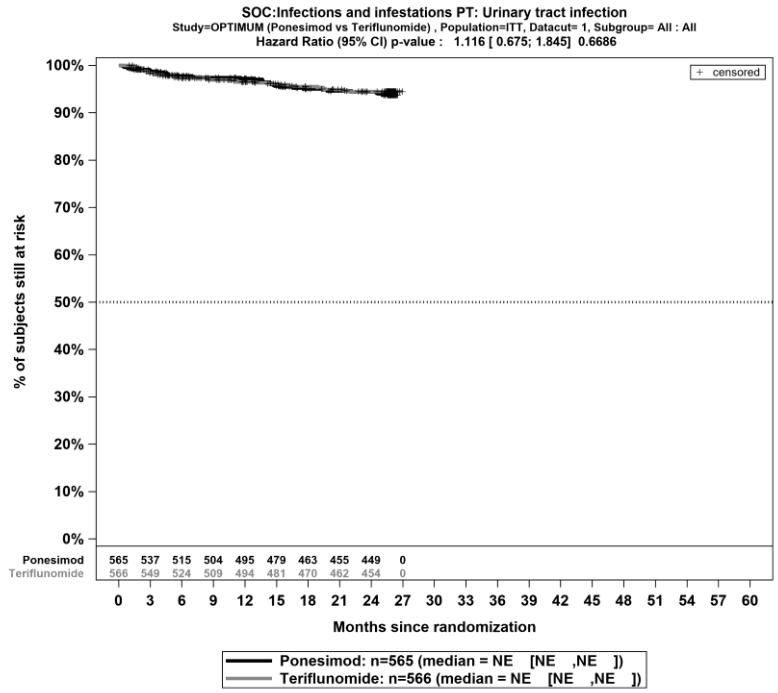
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Tinea versicolor (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



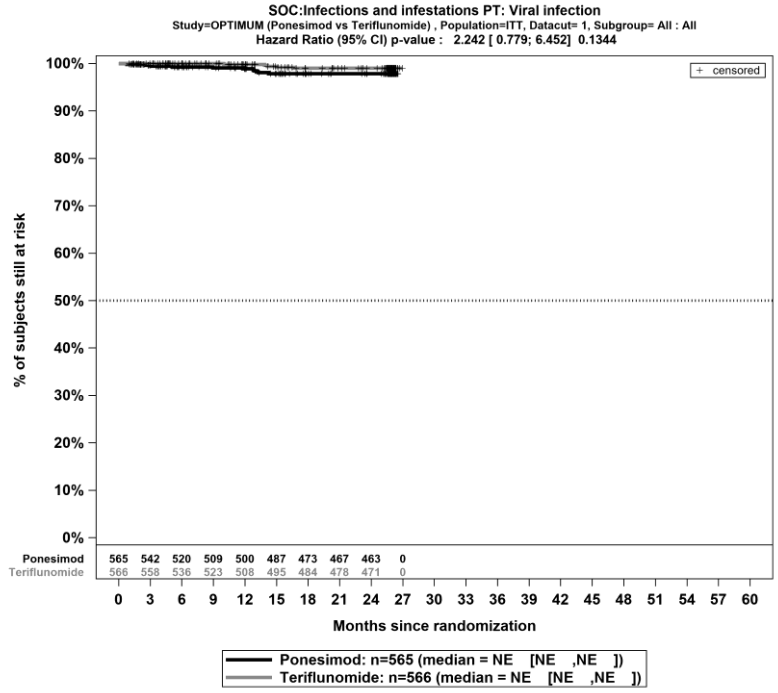
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Tonsillitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



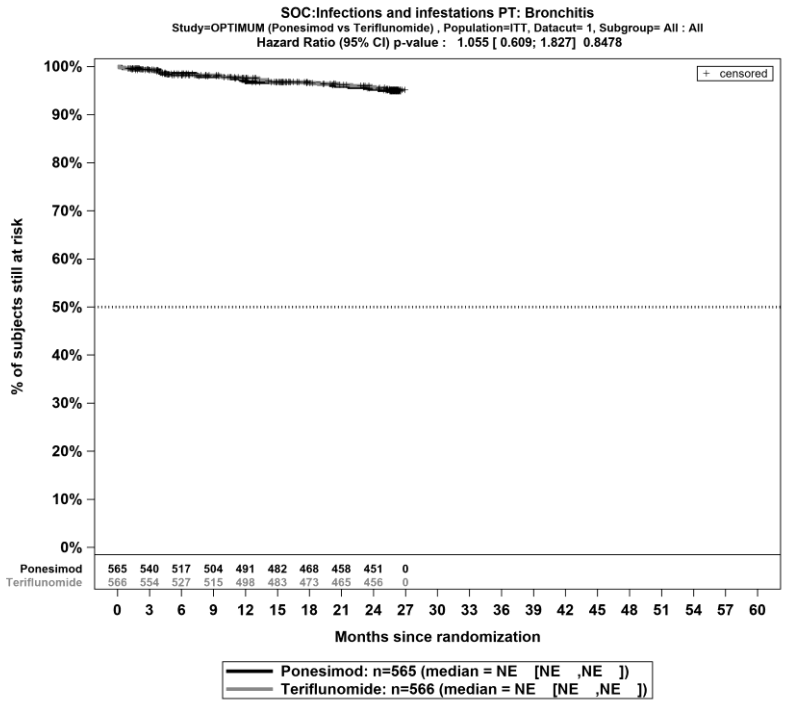
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Infektion der oberen Atemwege (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



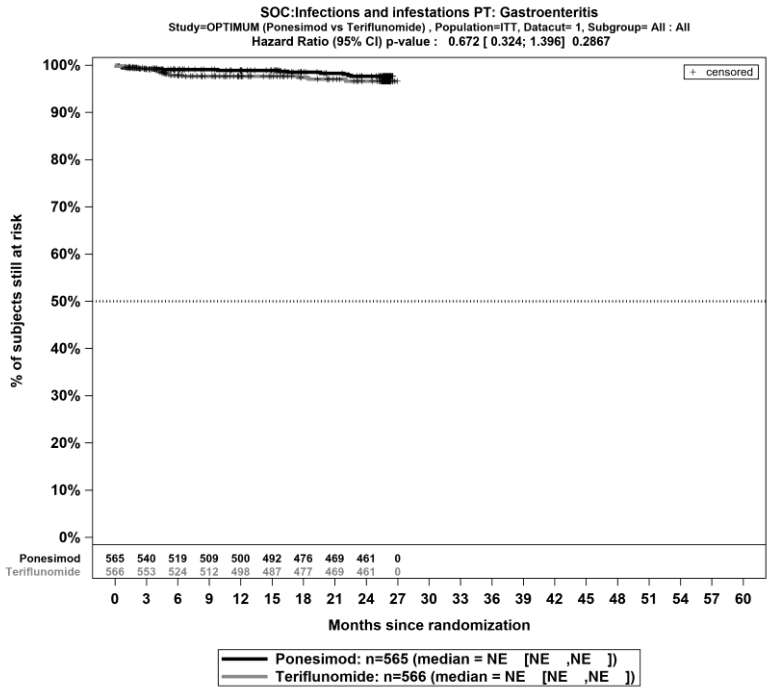
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Harnwegsinfektion (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



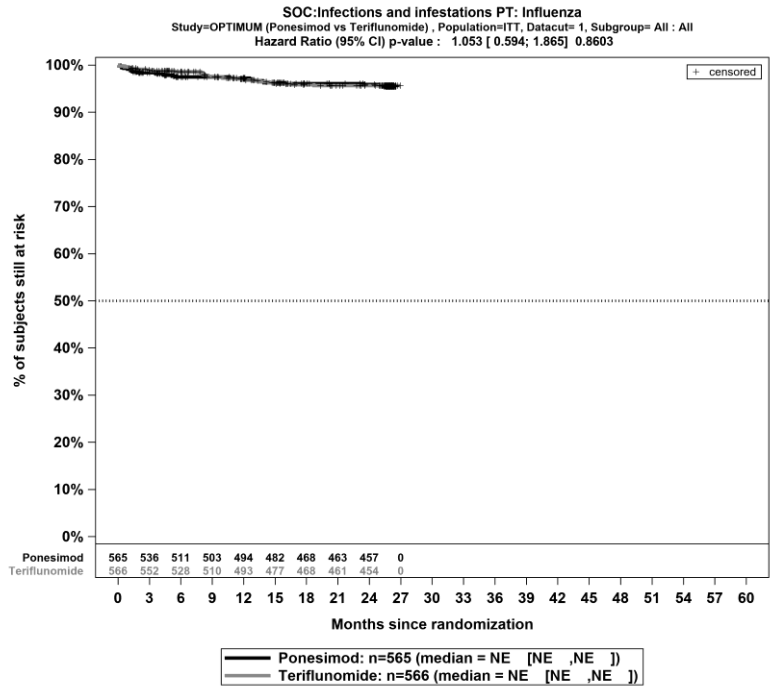
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Virusinfektion (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



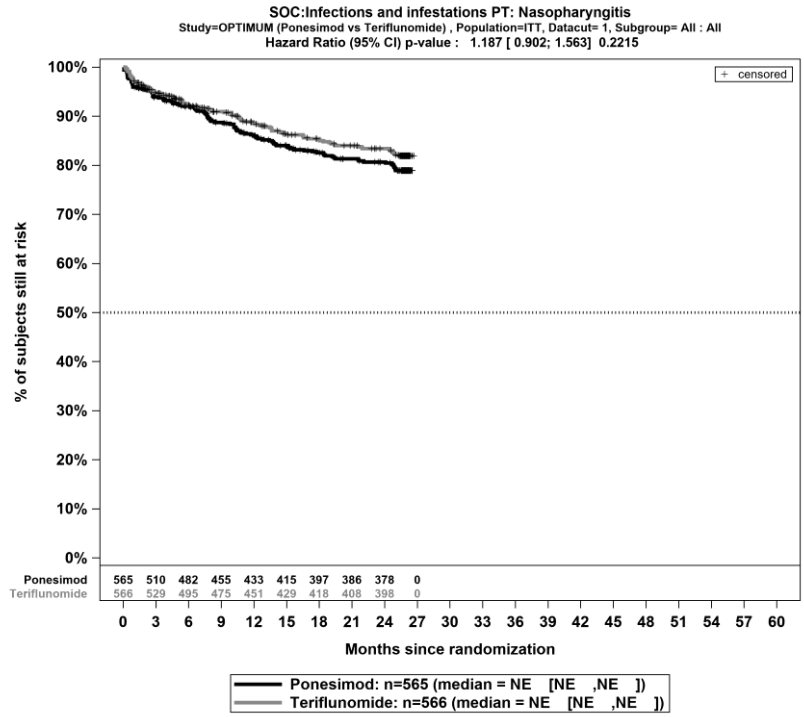
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Bronchitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



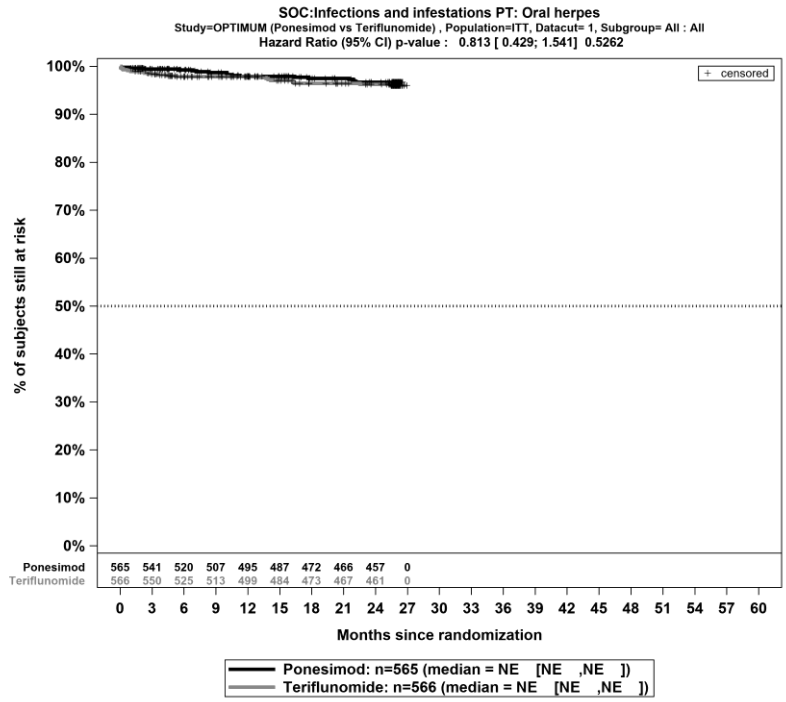
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: GastroEnteritis (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



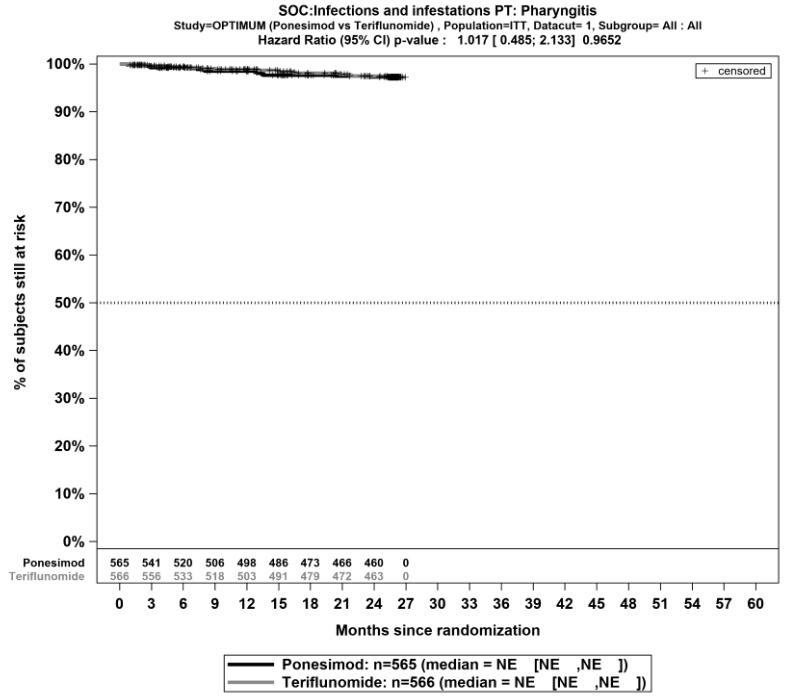
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Grippe (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



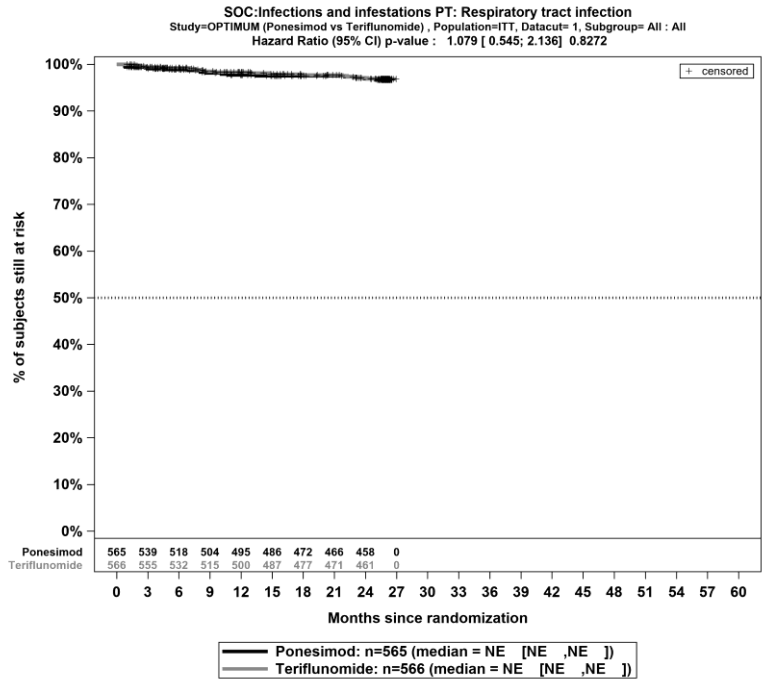
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Nasopharyngitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



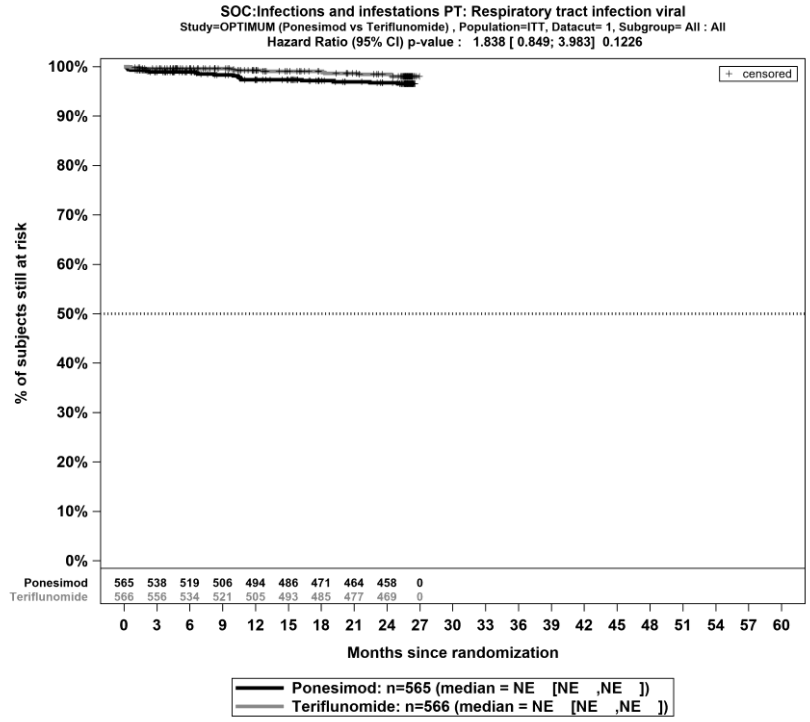
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Oraler Herpes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



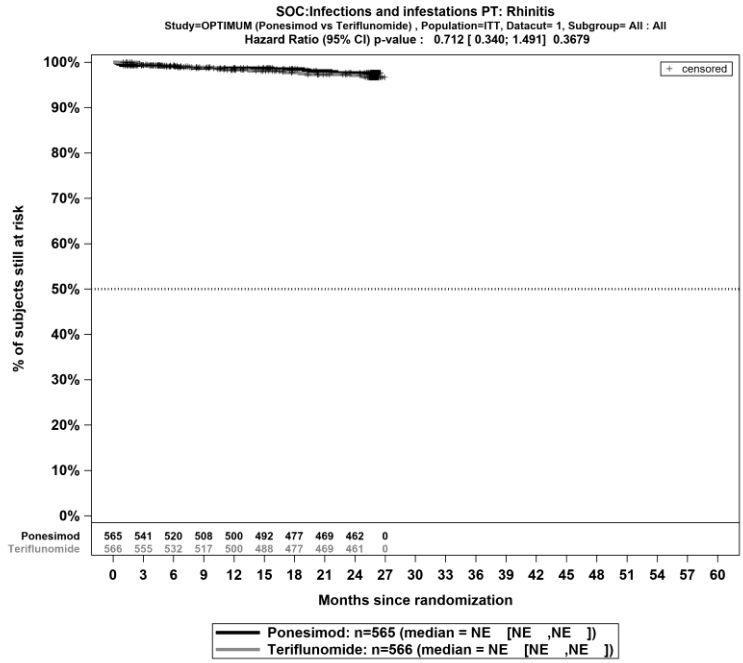
Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Pharyngitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Atemwegsinfektion (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Virusinfektion der Atemwege (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.



Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Rhinitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Safety Population der OPTIMUM Studie.

Anhang 4-H: Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant)

In diesem Anhang 4-H werden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen bzw. in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind (binäre Endpunkte). Für alle relevanten Endpunkte der OPTIMUM Studie werden die Subgruppen präsentiert (*Krankheitsschübe, Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS, MSFC und SDMT, Fatigue gemessen mittels PGI-S und FSIQ, Beeinträchtigung der Aktivitäten aufgrund von MS gemessen mittels WPAI:MS, Läsionslast im MRT, Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels SF-36v2* sowie auf der oberen Ebene der *Verträglichkeitsendpunkte)*. Darüber hinaus werden alle Subgruppenanalysen zu statistisch signifikanten *System Organ Klassen* (SOC) und *Bevorzugten Begriffen* (PT) dargestellt.

Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis erfolgen in der Zeiteinheit Monate. Die angewendeten statistischen Methoden der jeweiligen Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Alle in Anhang 4-H dargestellten Tabellen beziehen sich auf die Referenz (74).

Subgruppenanalyse – RCT

Tabelle 4-1 (Anhang 4-H): Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für OPTIMUM nach demographischen Charakteristika und Randomisierungszeitpunkt

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●
Zeit bis zum ersten Schub, der zur Hospitalisierung führt bis Studienende				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jährliche Schubrate bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jährliche Schubrate bis Woche 12				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jährliche Schubrate bis Woche 60				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●
Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●
Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●
Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Fieber				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Augenerkrankungen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Chirurgische und medizinische Eingriffe				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Endokrine Erkrankungen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe				
OPTIMUM	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Husten				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Schmerzen im Oropharynx				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Ausschlag				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Ekzem				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Harndrang				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dyspepsie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Obstipation				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Schmerzen Oberbauch				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Hypästhesie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerz				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Schwindelgefühl				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Somnolenz				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Vertigo				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen: Hypertonie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Atemwegsinfektion				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Bronchitis				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gastroenteritis				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Grippe				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Harnwegsinfektion				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Infektion der oberen Atemwege				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Nasopharyngitis				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Oraler Herpes				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pharyngitis				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Rhinitis				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Sinusitis				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Tinea versicolor				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Tonsillitis				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Virusinfektion				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Virusinfektion der Atemwege				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Angst				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Depression				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Rückenschmerzen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Schmerz in einer Extremität				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypercholesterinämie				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: C-reaktives Protein erhöht				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Gewicht erniedrigt				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Leberenzym erhöht				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Neutrophilenzahl erniedrigt				
OPTIMUM	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Transaminasen erhöht				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Brustkorbbeschwerden				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Periphere Schwellung				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Unbehagen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Augenerkrankungen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Augenerkrankungen: Makular Ödem				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Chirurgische und medizinische Eingriffe				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Chirurgische und medizinische Eingriffe: Plasmapherese				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Bronchospasmus				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Obstruktive Atemwegserkrankung				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Ruhedyspnoe				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Vaginale Blutung				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Dermatitis allergisch				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Lymphopenie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominale Beschwerden				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Bauch aufgetrieben				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dyspepsie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dysphagie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Enteritis				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Kolitis				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Pankreatitis akut				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Proktitis				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Klonischer Krampf				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Multiple Sklerose				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Multiple Sklerose Rezidiv				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Neuromyelitis optica-Sprektrum-Erkrankung				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Periphere Neuropathie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Somnolenz				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen: Hypertensive Krise				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen: Hypertonie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Invasives duktales Mammakarzinom				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Plattenepithelkarzinom der Zervix				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen: Kardiomyopathie				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen: Koronararterieninsuffizienz				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen: Vorhofflimmern				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen: Arzneimittelbedingter Leberschaden				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen: Hepatitis toxisch				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen: Hypertransaminasaemia				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen: Lebererkrankung				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Depression				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Derealisation				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Panikattacke				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen: Schwangerschaft				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Muskuläre Schwäche				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Rheumatoide Arthritis				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Soziale Umstände				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Soziale Umstände: Schwangerschaft des Partners				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Bilirubin im Blut erhöht				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Leberenzym anomal				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Leberenzym erhöht				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Lymphozytenzahl erniedrigt				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Neutrophilenzahl erniedrigt				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Transaminasen erhöht				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekt auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	●	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Suizidales Verhalten				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Schwerwiegende Suizidgedanken oder suizidales Verhalten				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht				
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken				
OPTIMUM	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen				
OPTIMUM	●	●	●	●

● A priori geplante Subgruppenanalyse. ○ Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DMT: Disease-modifying Therapies; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; Gd: Gadolinium; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; k.A.: keine Angabe; MACE: Major adverse cardiovascular events; MCS: Mental Component Summary Score; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; n.b.: nicht berechenbar; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PASAT-3: Paced Serial Addition Test; PCS: Physical Component Summary Score; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36; T25FW: Timed 25-Foot Walk; WPAI-MS: Work productivity and activity impairment multiple sclerosis

Tabelle 4-2 (Anhang 4-H): Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für OPTIMUM nach erkrankungsspezifischen Charakteristika bzw. Charakteristika der Therapiehistorie

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zum ersten Schub, der zur Hospitalisierung führt bis Studienende									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jährliche Schubrate bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jährliche Schubrate bis Woche 12									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jährliche Schubrate bis Woche 60									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Fieber									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Augenerkrankungen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Chirurgische und medizinische Eingriffe									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Endokrine Erkrankungen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Husten									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Schmerzen im Oropharynx									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Ausschlag									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Ekzem									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Harndrang									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dyspepsie									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Obstipation									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Schmerzen Oberbauch									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Hypästhesie									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerz									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Schwindelgefühl									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Somnolenz									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Vertigo									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen: Hypertonie									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Atemwegsinfektion									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Bronchitis									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gastroenteritis									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Grippe									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Harnwegsinfektion									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Infektion der oberen Atemwege									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Nasopharyngitis									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Oraler Herpes									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pharyngitis									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Rhinitis									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Sinusitis									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Tinea versicolor									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Tonsillitis									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Virusinfektion									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Virusinfektion der Atemwege									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Angst									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Depression									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Rückenschmerzen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Schmerz in einer Extremität									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypercholesterinämie									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: C-reaktives Protein erhöht									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Gewicht erniedrigt									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Leberenzym erhöht									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Neutrophilenzahl erniedrigt									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Transaminasen erhöht									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Brustkorbbeschwerden									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Periphere Schwellung									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Unbehagen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Augenerkrankungen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Augenerkrankungen: Makular Ödem									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Chirurgische und medizinische Eingriffe									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Chirurgische und medizinische Eingriffe: Plasmapherese									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Bronchospasmus									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Obstruktive Atemwegserkrankung									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Ruhedyspnoe									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Vaginale Blutung									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Dermatitis allergisch									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Lymphopenie									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominale Beschwerden									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Bauch aufgetrieben									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dyspepsie									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dysphagie									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Enteritis									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Kolitis									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Pankreatitis akut									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Proktitis									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Klonischer Krampf									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Multiple Sklerose									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Multiple Sklerose Rezidiv									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Neuromyelitis optica-Sprektrum-Erkrankung									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Periphere Neuropathie									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Somnolenz									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen: Hypertensive Krise									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen: Hypertonie									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Invasives duktales Mammakarzinom									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Plattenepithelkarzinom der Zervix									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen: Kardiomyopathie									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen: Koronararterieninsuffizienz									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen: Vorhofflimmern									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen: Arzneimittelbedingter Leberschaden									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen: Hepatitis toxisch									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen: Hypertransaminasaemia									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen: Lebererkrankung									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Depression									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Derealisation									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Panikattacke									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen: Schwangerschaft									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Muskuläre Schwäche									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Rheumatoide Arthritis									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Soziale Umstände									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Soziale Umstände: Schwangerschaft des Partners									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Bilirubin im Blut erhöht									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Leberenzym anomal									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Leberenzym erhöht									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Lymphozytenzahl erniedrigt									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Neutrophilenzahl erniedrigt									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Transaminasen erhöht									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekt auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	●	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Suizidales Verhalten									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Schwerwiegende Suizidgedanken oder suizidales Verhalten									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht									
OPTIMUM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen									
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	●	●	●

● A priori geplante Subgruppenanalyse. ○ Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DMT: Disease-modifying Therapies; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; Gd: Gadolinium; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; k.A.: keine Angabe; MACE: Major adverse cardiovascular events; MCS: Mental Component Summary Score; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; n.b.: nicht berechenbar; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PASAT-3: Paced Serial Addition Test; PCS: Physical Component Summary Score; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36; T25FW: Timed 25-Foot Walk; WPAI-MS: Work productivity and activity impairment multiple sclerosis

Tabelle 4-3 (Anhang 4-H): Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für OPTIMUM und demographische Charakteristika bzw. Randomisierungszeitpunkt

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,8887	p=0,4526	p=0,2018	**p=0,0493**
Zeit bis zum ersten Schub, der zur Hospitalisierung führt bis Studienende				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jährliche Schubrate bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,6826	p=0,5347	p=0,0522	**p=0,0298**

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jährliche Schubrate bis Woche 12				
OPTIMUM	p=0,2220	p=0,5482	n.b.	**p=0,0166**
Jährliche Schubrate bis Woche 60				
OPTIMUM	p=0,5429	p=0,8971	p=0,1296	p=0,1282
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,8614	n.b.	p=0,4348	n.b.
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,8300	p=0,5117	p=0,2280	p=0,1216
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60				
OPTIMUM	p=0,4324	p=0,8277	p=0,5847	p=0,3240
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,4868	p=0,2727	p=0,2488	p=0,2517
Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,4736	p=0,0840	p=0,5453	p=0,4166
Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,9058	p=0,1752	p=0,4196	**p=0,0404**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108				
OPTIMUM	p=0,7916	p=0,7033	p=0,4135	p=0,8747
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	p=0,7850	p=0,7085	p=0,4094	p=0,8698
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108				
OPTIMUM	p=0,9500	p=0,7916	p=0,3317	p=0,2744

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	p=0,9546	p=0,7927	p=0,3323	p=0,2783
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108				
OPTIMUM	p=0,1411	p=0,4983	p=0,5083	p=0,9991
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	p=0,1403	p=0,4997	p=0,5049	p=0,9965
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108				
OPTIMUM	p=0,1827	p=0,4118	p=0,2658	p=0,1313
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	p=0,1865	p=0,4105	p=0,2656	p=0,1356
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108				
OPTIMUM	p=0,3384	p=0,7291	p=0,1460	p=0,1689
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	p=0,3374	p=0,7289	p=0,1454	p=0,1683
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108				
OPTIMUM	p=0,3867	p=0,7070	p=0,3143	**p=0,0071**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	p=0,3896	p=0,7046	p=0,3105	**p=0,0070**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108				
OPTIMUM	p=0,5286	p=0,3301	p=0,6504	p=0,9558
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	p=0,5270	p=0,3274	p=0,6492	p=0,9531

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,2448	p=0,0988	p=0,5963	p=0,2456
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,7158	p=0,2382	p=0,9290	**p=0,0239**
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,6169	p=0,3483	p=0,4845	p=0,1884
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,9668	p=0,1767	p=0,8301	p=0,2399
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,6800	p=0,7794	p=0,7831	p=0,9637
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	**p=0,0009**	p=0,4569	p=0,4245	p=0,9659
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,8983	p=0,4122	p=0,5993	p=0,6493
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,0531	p=0,0735	p=0,2891	p=0,4118
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,5703	p=0,4344	p=0,6561	p=0,6481
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,0608	p=0,0692	p=0,1508	p=0,2984
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf				
OPTIMUM	p=0,8698	p=0,2993	p=0,6856	p=0,9689

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108				
OPTIMUM	p=0,8696	p=0,3017	p=0,6847	p=0,9735
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,1822	p=0,6177	**p=0,0054**	p=0,5367
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende				
OPTIMUM	p=0,2991	p=0,5715	p=0,8650	p=0,9709
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108				
OPTIMUM	**p=0,0002**	p=0,2025	**p=0,0256**	p=0,3141
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,6694	**p=0,0166**	p=0,1885	p=0,2229
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,4474	p=0,3519	p=0,2826	p=0,9696
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,5207	p=0,9718	p=0,6176	p=0,2795
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108				
OPTIMUM	p=0,4005	p=0,0979	p=0,3715	p=0,2755
Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	**p=0,0451**	p=0,7350	p=0,1431	p=0,7272
Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	p=0,2803	p=0,1379	p=0,6900	p=0,7779
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	p=0,8931	p=0,4634	p=0,7341	p=0,2861

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	p=0,5206	p=0,8250	p=0,1537	p=0,6196
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Fieber				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Augenerkrankungen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Chirurgische und medizinische Eingriffe				
OPTIMUM	p=0,9844	p=0,1697	p=1,0000	p=0,4448
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Endokrine Erkrankungen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe				
OPTIMUM	p=0,9853	p=0,6878	p=0,1411	p=0,1236

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Husten				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Schmerzen im Oropharynx				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
OPTIMUM	**p=0,0287**	p=0,8591	p=0,6036	p=0,7353
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie				
OPTIMUM	p=0,9892	p=0,4578	p=0,7047	p=0,7458
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Ausschlag				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Ekzem				
OPTIMUM	p=0,6006	p=0,2488	p=0,9999	p=0,3799
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Harndrang				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
OPTIMUM	p=0,3683	p=0,5768	p=0,3920	p=0,9027
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö				
OPTIMUM	p=0,2869	**p=0,0140**	p=0,9884	p=0,9801
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dyspepsie				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Obstipation				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Schmerzen Oberbauch				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Hypästhesie				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerz				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Schwindelgefühl				
OPTIMUM	p=0,5754	p=0,3472	p=0,2115	p=0,5284
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Somnolenz				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Vertigo				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen: Hypertonie				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Atemwegsinfektion				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Bronchitis				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gastroenteritis				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Grippe				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Harnwegsinfektion				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Infektion der oberen Atemwege				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Nasopharyngitis				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Oraler Herpes				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pharyngitis				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Rhinitis				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Sinusitis				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Tinea versicolor				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Tonsillitis				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Virusinfektion				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Virusinfektion der Atemwege				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Angst				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Depression				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Rückenschmerzen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Schmerz in einer Extremität				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypercholesterinämie				
OPTIMUM	p=0,2517	p=0,6364	p=0,8701	p=0,9894
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen				
OPTIMUM	**p=0,0187**	p=0,0743	p=0,6519	p=0,5485
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht				
OPTIMUM	**p=0,0401**	**p=0,0383**	p=0,7431	p=0,5457
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht				
OPTIMUM	p=0,1741	p=0,9899	p=0,7533	p=0,1703
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: C-reaktives Protein erhöht				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Gewicht erniedrigt				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Leberenzym erhöht				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Neutrophilenzahl erniedrigt				
OPTIMUM	p=0,9927	p=0,9935	p=1,0000	p=0,9901
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Transaminasen erhöht				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Brustkorbbeschwerden				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Periphere Schwellung				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Unbehagen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Augenerkrankungen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Augenerkrankungen: Makular Ödem				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Chirurgische und medizinische Eingriffe				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Chirurgische und medizinische Eingriffe: Plasmapherese				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Bronchospasmus				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Obstruktive Atemwegserkrankung				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Ruhedyspnoe				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Vaginale Blutung				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Dermatitis allergisch				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Lymphopenie				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominale Beschwerden				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Bauch aufgetrieben				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dyspepsie				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dysphagie				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Enteritis				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Kolitis				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Pankreatitis akut				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Proktitis				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Klonischer Krampf				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Multiple Sklerose				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Multiple Sklerose Rezidiv				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Neuromyelitis optica-Sprektrum-Erkrankung				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Periphere Neuropathie				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Somnolenz				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen: Hypertensive Krise				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen: Hypertonie				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Invasives duktales Mammakarzinom				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Plattenepithelkarzinom der Zervix				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen: Kardiomyopathie				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen: Koronararterieninsuffizienz				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen: Vorhofflimmern				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen: Arzneimittelbedingter Leberschaden				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen: Hepatitis toxisch				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen: Hypertransaminasaemia				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen: Lebererkrankung				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Depression				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Derealisation				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Panikattacke				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen: Schwangerschaft				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Muskuläre Schwäche				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Rheumatoide Arthritis				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Soziale Umstände				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Soziale Umstände: Schwangerschaft des Partners				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Bilirubin im Blut erhöht				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Leberenzym anomal				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Leberenzym erhöht				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Lymphozytenzahl erniedrigt				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Neutrophilenzahl erniedrigt				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Transaminasen erhöht				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	p=0,1899	p=0,9362	**p=0,0447**	p=0,2295
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekt auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	p=0,3528	p=0,7109	p=0,6306	p=0,9116
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	p=0,0828	p=0,1471	p=0,4198	p=0,4821
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	p=0,6835	p=0,9179	n.b.	p=0,5188
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	**p=0,0227**	p=0,4208	p=0,1799	p=0,3366
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	p=0,8437	p=0,9200	**p=0,0262**	p=0,1236

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	p=0,6261	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Jegliche unerwünschten Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Schwere unerwünschte Ereignisse				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Suizidales Verhalten				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Schwerwiegende Suizidgedanken oder suizidales Verhalten				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht				
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken				
OPTIMUM	**p=0,0046**	p=0,4410	p=0,4252	p=0,0826

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter zu Baseline**	**Geographische Region**	**Protokoll-Version**
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen				
OPTIMUM	**p=0,0102**	p=0,6341	p=0,4621	p=0,1247

● A priori geplante Subgruppenanalyse. ○ Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DMT: Disease-modifying Therapies; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; Gd: Gadolinium; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; k.A.: keine Angabe; MACE: Major adverse cardiovascular events; MCS: Mental Component Summary Score; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; n.b.: nicht berechenbar; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PASAT-3: Paced Serial Addition Test; PCS: Physical Component Summary Score; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36; T25FW: Timed 25-Foot Walk; WPAI-MS: Work productivity and activity impairment multiple sclerosis

Tabelle 4-4 (Anhang 4-H): Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für OPTIMUM und erkrankungsspezifische Charakteristika bzw. Charakteristika der Therapiehistorie

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende									
OPTIMUM	**p=0,0029**	**p=0,0035**	p=0,4532	p=0,2320	p=0,1946	p=0,4846	p=0,7026	p=0,1799	p=0,2332
Zeit bis zum ersten Schub, der zur Hospitalisierung führt bis Studienende									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jährliche Schubrate bis Studienende									
OPTIMUM	**p=0,0084**	**p=0,0085**	p=0,8033	p=0,6197	p=0,7564	p=0,2575	p=0,9479	p=0,5085	p=0,1826

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jährliche Schubrate bis Woche 12									
OPTIMUM	p=0,1078	p=0,0852	p=0,4169	p=0,6106	p=0,6398	p=0,3410	p=0,1125	p=0,6528	p=0,0921
Jährliche Schubrate bis Woche 60									
OPTIMUM	**p=0,0285**	**p=0,0179**	p=0,4714	p=0,9361	p=0,8452	p=0,4329	p=0,7797	p=0,8995	p=0,1557
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende									
OPTIMUM	**p=0,0107**	n.b.	p=0,4469	p=0,1914	p=0,2569	p=0,1615	p=0,7209	p=0,1218	p=0,6752
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende									
OPTIMUM	**p=0,0027**	**p=0,0046**	p=0,4587	p=0,3399	p=0,3219	p=0,7874	p=0,5913	p=0,4860	n.b.
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60									
OPTIMUM	**p=0,0448**	**p=0,0415**	p=0,9060	p=0,6751	p=0,3979	p=0,9140	p=0,4200	p=0,8660	p=0,1193
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende									
OPTIMUM	**p=0,0033**	**p=0,0059**	p=0,5347	p=0,5843	p=0,4404	p=0,9745	p=0,4491	p=0,7554	p=0,0905
Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende									
OPTIMUM	p=0,1505	p=0,1337	p=0,5923	p=0,7018	p=0,4221	p=0,6256	p=0,1650	p=0,2927	p=0,2883
Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende									
OPTIMUM	p=0,1206	p=0,1125	p=0,5632	p=0,7672	p=0,6117	p=0,4462	p=0,1124	p=0,5518	p=0,6153

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108									
OPTIMUM	p=0,0665	p=0,1159	p=0,4110	p=0,6825	p=0,4862	p=0,6743	p=0,5627	p=0,6986	p=0,9472
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	p=0,0628	p=0,1097	p=0,4077	p=0,6801	p=0,4801	p=0,6780	p=0,5654	p=0,6982	p=0,9512
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108									
OPTIMUM	p=0,0994	p=0,1274	p=0,8928	p=0,3186	p=0,3191	p=0,5991	p=0,1839	p=0,1575	p=0,4796
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	p=0,0957	p=0,1232	p=0,8958	p=0,3197	p=0,3200	p=0,5935	p=0,1853	p=0,1578	p=0,4776
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108									
OPTIMUM	p=0,0951	p=0,2084	p=0,5203	p=0,8423	p=0,9755	p=0,9243	p=0,3866	p=0,6079	p=0,3166
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	p=0,0928	p=0,2042	p=0,5194	p=0,8416	p=0,9751	p=0,9181	p=0,3869	p=0,6079	p=0,3187
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108									
OPTIMUM	p=0,7753	p=0,5146	p=0,5918	p=0,7037	p=0,3241	p=0,5361	p=0,6278	**p=0,0340**	p=0,3166
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	p=0,8047	p=0,5373	p=0,5852	p=0,7078	p=0,3263	p=0,5449	p=0,6361	**p=0,0341**	p=0,3368

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108									
OPTIMUM	p=0,1342	p=0,0882	p=0,2402	p=0,0780	p=0,0830	p=0,2137	p=0,4370	p=0,1080	p=0,3166
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	p=0,1357	p=0,0892	p=0,2392	p=0,0775	p=0,0827	p=0,2144	p=0,4359	p=0,1073	p=0,0715
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108									
OPTIMUM	p=0,0703	p=0,1011	p=0,4079	p=0,7405	p=0,8130	**p=0,0368**	p=0,4024	p=0,7179	p=0,6047
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	p=0,0716	p=0,1028	p=0,4078	p=0,7397	p=0,8132	**p=0,0360**	p=0,4049	p=0,7192	p=0,6077
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108									
OPTIMUM	p=0,3637	p=0,2261	p=0,8690	p=0,8955	p=0,8703	p=0,6049	p=0,6096	p=0,9193	p=0,7393
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	p=0,3634	p=0,2258	p=0,8680	p=0,8955	p=0,8708	p=0,6014	p=0,6136	p=0,9193	p=0,7399
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,1194	p=0,0504	p=0,9670	p=0,4917	p=0,7432	p=0,4608	p=0,9864	p=0,6343	p=0,4255
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,1972	p=0,1505	p=0,5436	p=0,1060	p=0,1664	p=0,1794	p=0,5673	p=0,2228	p=0,3828

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,9525	p=0,7539	p=0,2139	p=0,1081	p=0,2246	p=0,4657	p=0,2622	p=0,7667	p=0,6040
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,5031	p=0,4561	p=0,5852	p=0,3027	p=0,1648	**p=0,0284**	p=0,2885	p=0,4725	p=0,2417
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,5630	p=0,3677	p=0,5749	p=0,7124	p=0,6211	**p=0,0375**	p=0,7448	p=0,1211	p=0,6873
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,6687	p=0,5663	p=0,5354	p=0,8927	p=0,6668	p=0,1193	p=0,2435	p=0,8813	p=0,2903
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,5912	p=0,9174	p=0,2832	p=0,5550	p=0,3820	**p=0,0094**	p=0,0938	p=0,3061	p=0,8011
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,6437	p=0,5801	p=0,8386	p=0,5024	p=0,5793	p=0,0798	p=0,4671	p=0,3816	p=0,9673
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,7111	p=0,9861	p=0,5942	p=0,8218	p=0,6750	**p=0,0173**	p=0,7840	p=0,5039	p=0,7423
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,4839	p=0,5499	p=0,3124	p=0,7938	p=0,9250	p=0,4231	p=0,0523	p=0,6169	p=0,3126

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf									
OPTIMUM	p=0,8266	p=0,6203	p=0,7831	p=0,7666	p=0,9501	p=0,5571	p=0,3727	p=0,4084	p=0,7345
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108									
OPTIMUM	p=0,8305	p=0,6241	p=0,7781	p=0,7706	p=0,9454	p=0,5571	p=0,3707	p=0,4064	p=0,7347
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende									
OPTIMUM	p=0,6157	p=0,3335	p=0,9320	p=0,7813	p=0,7757	p=0,1197	p=0,9890	p=0,5866	p=0,1798
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende									
OPTIMUM	p=0,6416	p=0,7279	p=0,1214	p=0,3615	p=0,4152	p=0,5747	p=0,5484	p=0,2970	p=0,4755
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,4435	p=0,2759	p=0,9247	p=0,2581	p=0,2480	p=0,3760	p=0,2750	p=0,5073	p=0,3066
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,4898	p=0,6922	p=0,0863	p=0,7777	p=0,4407	p=0,6495	p=0,0995	p=0,9139	p=0,9639
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	**p=0,0197**	**p=0,0209**	p=0,7038	p=0,4458	p=0,7921	p=0,1442	p=0,3777	p=0,3849	p=0,8481
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,2247	p=0,1607	p=0,9961	p=0,9572	p=0,7366	p=0,7163	p=0,9905	p=0,5995	p=0,4743

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108									
OPTIMUM	p=0,7740	p=0,7760	p=0,2808	p=0,7322	p=0,7217	p=0,3507	p=0,2626	p=0,5143	p=0,1675
Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	p=0,3540	p=0,4563	p=0,6467	p=0,6215	p=0,5901	p=0,3672	p=0,9577	p=0,7406	p=0,8591
Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	p=0,2809	p=0,2540	**p=0,0032**	**p=0,0119**	**p=0,0015**	p=0,5611	p=0,2983	**p=0,0021**	p=0,7421
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	p=0,5750	p=0,7007	p=0,4913	p=0,7230	p=0,9223	p=0,2903	p=0,7295	p=0,3238	p=0,8834
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	p=0,6206	p=0,8081	p=0,4413	p=0,3177	p=0,6724	p=0,4775	p=0,4652	p=0,2844	p=0,8212
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Fieber									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Augenerkrankungen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Chirurgische und medizinische Eingriffe									
OPTIMUM	p=0,2335	p=0,2231	p=0,9560	p=0,9353	p=0,9280	p=0,8347	p=0,7202	p=0,7371	p=0,9883
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Endokrine Erkrankungen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe									
OPTIMUM	p=0,9677	p=0,9380	p=0,2065	p=0,8925	p=0,4145	p=0,8971	p=0,1560	p=0,7263	p=0,9860
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Husten									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Schmerzen im Oropharynx									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
OPTIMUM	p=0,8226	p=0,9769	p=0,8799	p=0,6209	p=0,7930	p=0,5823	p=0,1389	p=0,9875	p=0,9448
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie									
OPTIMUM	p=0,3777	p=0,4255	p=0,3485	p=0,6631	p=0,6335	**p=0,0489**	p=0,4391	p=0,4068	p=0,9988
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Ausschlag									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Ekzem									
OPTIMUM	p=0,9996	p=0,9996	p=0,9901	p=0,9908	p=0,9905	p=0,7781	p=0,3551	p=0,6926	p=0,9996
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Harndrang									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
OPTIMUM	p=0,5884	p=0,6623	p=0,8275	p=0,6033	p=0,7482	p=0,4688	p=0,7666	p=0,8448	p=0,7319
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö									
OPTIMUM	p=0,9120	p=0,8763	p=0,8947	p=0,8661	p=0,8190	p=0,5540	p=0,3638	p=0,8130	p=0,9994
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dyspepsie									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Obstipation									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Schmerzen Oberbauch									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Hypästhesie									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerz									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Schwindelgefühl									
OPTIMUM	p=0,4264	p=0,3987	p=0,3170	p=0,6900	p=0,2817	p=0,5671	p=0,9817	p=0,4645	p=0,9996

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Somnolenz									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Vertigo									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen: Hypertonie									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Atemwegsinfektion									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Bronchitis									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gastroenteritis									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Grippe									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Harnwegsinfektion									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Infektion der oberen Atemwege									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Nasopharyngitis									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Oraler Herpes									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pharyngitis									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Rhinitis									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Sinusitis									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Tinea versicolor									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Tonsillitis									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Virusinfektion									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Virusinfektion der Atemwege									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Angst									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Depression									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Rückenschmerzen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Schmerz in einer Extremität									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypercholesterinämie									
OPTIMUM	p=0,9898	p=0,9896	p=0,9892	p=0,9897	p=0,9900	p=0,6365	p=0,5518	p=0,9904	p=0,9924
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen									
OPTIMUM	p=0,3008	p=0,3194	p=0,1197	p=0,3749	p=0,1326	p=0,8914	p=0,2155	p=0,3138	p=0,1052
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht									
OPTIMUM	p=0,0944	p=0,0772	p=0,0664	p=0,1149	p=0,1294	p=0,2386	**p=0,0113**	p=0,1210	**p=0,0389**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht									
OPTIMUM	p=0,1135	p=0,1025	p=0,0794	p=0,3466	p=0,2323	p=0,5051	p=0,4021	**p=0,0305**	p=0,9859
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: C-reaktives Protein erhöht									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Gewicht erniedrigt									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Leberenzym erhöht									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Neutrophilenzahl erniedrigt									
OPTIMUM	p=0,9923	p=0,9923	p=0,9902	p=0,9897	p=0,9896	p=0,9924	p=0,9938	p=0,9896	p=0,9993
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Transaminasen erhöht									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Brustkorbbeschwerden									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Periphere Schwellung									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Unbehagen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Augenerkrankungen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Augenerkrankungen: Makular Ödem									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Chirurgische und medizinische Eingriffe									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Chirurgische und medizinische Eingriffe: Plasmapherese									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Bronchospasmus									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Obstruktive Atemwegserkrankung									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Ruhedyspnoe									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Vaginale Blutung									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Dermatitis allergisch									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Lymphopenie									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominale Beschwerden									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Bauch aufgetrieben									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dyspepsie									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dysphagie									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Enteritis									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Kolitis									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Pankreatitis akut									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Proktitis									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Klonischer Krampf									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Multiple Sklerose									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Multiple Sklerose Rezidiv									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Neuromyelitis optica-Sprektrum-Erkrankung									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Periphere Neuropathie									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Erkrankungen des Nervensystems: Somnolenz									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen: Hypertensive Krise									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gefäßerkrankungen: Hypertonie									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Invasives duktales Mammakarzinom									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Plattenepithelkarzinom der Zervix									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen: Kardiomyopathie									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen: Koronararterieninsuffizienz									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Herzerkrankungen: Vorhofflimmern									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen: Arzneimittelbedingter Leberschaden									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen: Hepatitis toxisch									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen: Hypertransaminasaemia									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Leber- und Gallenerkrankungen: Lebererkrankung									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Depression									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Derealisation									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Psychiatrische Erkrankungen: Panikattacke									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen: Schwangerschaft									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Muskuläre Schwäche									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Rheumatoide Arthritis									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Soziale Umstände									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Soziale Umstände: Schwangerschaft des Partners									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Bilirubin im Blut erhöht									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Leberenzym anomal									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Leberenzym erhöht									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Lymphozytenzahl erniedrigt									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Neutrophilenzahl erniedrigt									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen auf SOC und PT Ebene - Untersuchungen: Transaminasen erhöht									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	p=0,3223	p=0,3614	p=0,8173	p=0,7776	p=0,8159	**p=0,0401**	p=0,8762	p=0,6826	n.b.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekt auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	**p=0,0225**	**p=0,0299**	p=0,3913	p=0,4546	p=0,3614	p=0,1013	p=0,4295	p=0,3878	p=0,5326
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	p=0,2246	p=0,1797	p=0,2283	p=0,2964	p=0,2199	p=0,6305	**p=0,0339**	p=0,2071	**p=0,0348**

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	p=0,2016	p=0,1858	p=0,8286	p=0,4758	p=0,7700	**p=0,0421**	p=0,1745	p=0,1027	p=0,1934
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	p=0,8386	p=0,7952	p=0,1899	p=0,5472	p=0,4518	p=0,8113	**p=0,0130**	p=0,8832	p=0,4120
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Makulaoedem - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	p=0,2559	p=0,2862	p=0,0861	p=0,0900	p=0,3811	p=0,2555	p=0,6873	p=0,2133	n.b.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten außer Malignitäten der Haut - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	p=0,2213	p=0,2071	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,2140	p=0,3495
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,3405
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Jegliche unerwünschten Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Schwere unerwünschte Ereignisse									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Suizidales Verhalten									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Schwerwiegende Suizidgedanken oder suizidales Verhalten									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht									
OPTIMUM	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken									
OPTIMUM	p=0,0587	p=0,0517	p=0,0591	p=0,4351	p=0,1146	p=0,8362	p=0,0503	p=0,2481	p=1,0000

Endpunkt Studie	**EDSS (IRT)-Score zu Baseline**	**EDSS (eCRF)-Score zu Baseline**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)**	**Vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)**	**Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening**	**Gd+ T1-Läsionen zu Baseline**	**Hochaktive Multiple Sklerose***	**Subtyp der Multiplen Sklerose**
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen									
OPTIMUM	**p=0,0479**	**p=0,0416**	**p=0,0346**	p=0,2756	p=0,0640	p=0,5922	**p=0,0261**	p=0,1561	p=1,0000

● A priori geplante Subgruppenanalyse. ○ Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DMT: Disease-modifying Therapies; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; Gd: Gadolinium; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; k.A.: keine Angabe; MACE: Major adverse cardiovascular events; MCS: Mental Component Summary Score; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; n.b.: nicht berechenbar; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PASAT-3: Paced Serial Addition Test; PCS: Physical Component Summary Score; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36; T25FW: Timed 25-Foot Walk; WPAI-MS: Work productivity and activity impairment multiple sclerosis

Subgruppenanalysen – Krankheitsschübe

Tabelle 4-5 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	63/204 (30,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	81/194 (41,8 %)	n.b. [25,13; n.b.]	0,78 [0,56; 1,08] p=0,1369
Weiblich	103/363 (28,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	142/372 (38,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,76 [0,58; 0,97] p=0,0313
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	111/349 (31,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	149/342 (43,6 %)	n.b. [25,13; n.b.]	0,70 [0,55; 0,90] p=0,0055
≥ 40 Jahre	55/218 (25,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	74/224 (33,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,84 [0,59; 1,20] p=0,3472
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	82/233 (35,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	106/239 (44,4 %)	n.b. [23,89; n.b.]	0,83 [0,62; 1,11] p=0,2025
EU-Länder und Großbritannien	71/289 (24,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	105/284 (37,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,63 [0,47; 0,86] p=0,0031
Nordamerika	12/32 (37,5 %)	n.b. [8,48; n.b.]	7/24 (29,2 %)	n.b. [16,85; n.b.]	1,47 [0,57; 3,80] p=0,4301

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]
Andere Länder	1/13 (7,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/19 (26,3 %)	n.b. [10,25; n.b.]	0,30 [0,03; 2,71] p=0,2818
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	116/473 (24,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	178/471 (37,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,63 [0,50; 0,80] p=0,0001
> 3,5	50/94 (53,2 %)	18,14 [10,12; n.b.]	45/95 (47,4 %)	n.b. [11,30; n.b.]	1,28 [0,85; 1,91] p=0,2316
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	115/472 (24,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	178/474 (37,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,62 [0,49; 0,79] p<0,0001
> 3,5	51/95 (53,7 %)	17,64 [10,09; n.b.]	45/92 (48,9 %)	n.b. [11,01; n.b.]	1,25 [0,84; 1,88] p=0,2718
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	87/243 (35,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	109/245 (44,5 %)	n.b. [22,54; n.b.]	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1402
Nein	79/324 (24,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	114/321 (35,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,70 [0,52; 0,93] p=0,0135

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	84/224 (37,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	100/223 (44,8 %)	n.b. [20,14; n.b.]	0,85 [0,64; 1,14] p=0,2876
Nein	82/343 (23,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	123/343 (35,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,67 [0,51; 0,88] p=0,0046
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	80/213 (37,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	95/211 (45,0 %)	n.b. [20,14; n.b.]	0,87 [0,65; 1,17] p=0,3616
Nein	86/354 (24,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	128/355 (36,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,67 [0,51; 0,88] p=0,0041
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	115/436 (26,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	152/419 (36,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,73 [0,57; 0,93] p=0,0108
≥ 2	51/131 (38,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	71/147 (48,3 %)	n.b. [13,37; n.b.]	0,84 [0,58; 1,22] p=0,3556
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	76/226 (33,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	117/256 (45,7 %)	n.b. [21,29; n.b.]	0,74 [0,56; 0,99] p=0,0457

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]
Nein	90/341 (26,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	106/308 (34,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,79 [0,60; 1,05] p=0,1082
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	80/202 (39,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	96/200 (48,0 %)	n.b. [16,49; n.b.]	0,89 [0,65; 1,20] p=0,4266
Nein	86/365 (23,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	127/366 (34,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,66 [0,51; 0,87] p=0,0034
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	158/552 (28,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	217/552 (39,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,73 [0,60; 0,90] p=0,0030
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	8/15 (53,3 %)	13,80 [2,92; n.b.]	6/14 (42,9 %)	n.b. [7,82; n.b.]	1,11 [0,34; 3,64] p=0,8658

Endpunkt	**Ponesimod**		**Teriflunomid**		**Ponesimod vs. Teriflunomid**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95 %-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95 %-KI] (Monate) [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	109/336 (32,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	128/328 (39,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,88 [0,68; 1,14] p=0,3458
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	57/231 (24,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	95/238 (39,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,57 [0,41; 0,80] p=0,0010

a: ITT-Population

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode

c: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar

Tabelle 4-6 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Jährliche Schubrate bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	204	0,22 [0,17; 0,27]	194	0,29 [0,23; 0,36]	0,74 [0,54; 1,03] p=0,0714
Weiblich	363	0,19 [0,16; 0,23]	372	0,29 [0,24; 0,34]	0,67 [0,52; 0,86] p=0,0018
Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	349	0,21 [0,18; 0,26]	342	0,33 [0,28; 0,38]	0,66 [0,52; 0,84] p=0,0006
≥ 40 Jahre	218	0,17 [0,13; 0,23]	224	0,24 [0,19; 0,30]	0,74 [0,52; 1,06] p=0,0994
Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	233	0,26 [0,21; 0,32]	239	0,35 [0,29; 0,42]	0,74 [0,56; 0,98] p=0,0374
EU-Länder und Großbritannien	289	0,14 [0,11; 0,18]	284	0,25 [0,21; 0,30]	0,57 [0,42; 0,76] p=0,0002
Nordamerika	32	0,35 [0,19; 0,65]	24	0,21 [0,10; 0,45]	1,69 [0,62; 4,61] p=0,3040

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Andere Länder	13	0,04 [0,01; 0,30]	19	0,15 [0,07; 0,35]	0,26 [0,03; 2,35] p=0,2299
Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	473	0,17 [0,14; 0,20]	471	0,28 [0,24; 0,32]	0,60 [0,47; 0,76] p<0,0001
> 3,5	94	0,45 [0,35; 0,59]	95	0,40 [0,30; 0,52]	1,14 [0,79; 1,66] p=0,4881
Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	472	0,16 [0,13; 0,19]	474	0,27 [0,23; 0,32]	0,59 [0,47; 0,74] p<0,0001
> 3,5	95	0,47 [0,36; 0,60]	92	0,41 [0,32; 0,54]	1,13 [0,78; 1,64] p=0,5246
Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	243	0,24 [0,20; 0,30]	245	0,35 [0,30; 0,43]	0,68 [0,52; 0,90] p=0,0065
Nein	324	0,17 [0,14; 0,21]	321	0,25 [0,20; 0,30]	0,70 [0,53; 0,94] p=0,0166

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	224	0,27 [0,22; 0,34]	223	0,37 [0,30; 0,44]	0,74 [0,56; 0,98] p=0,0381
Nein	343	0,16 [0,13; 0,20]	343	0,25 [0,21; 0,30]	0,66 [0,50; 0,87] p=0,0031
Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	213	0,26 [0,21; 0,33]	211	0,36 [0,30; 0,44]	0,73 [0,55; 0,97] p=0,0305
Nein	354	0,17 [0,14; 0,21]	355	0,25 [0,21; 0,30]	0,67 [0,51; 0,88] p=0,0041
Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	436	0,17 [0,14; 0,21]	419	0,27 [0,23; 0,31]	0,64 [0,51; 0,82] p=0,0003
≥ 2	131	0,32 [0,25; 0,42]	147	0,39 [0,31; 0,49]	0,83 [0,58; 1,18] p=0,2987
Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	226	0,23 [0,19; 0,29]	256	0,33 [0,28; 0,40]	0,70 [0,53; 0,92] p=0,0112

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Nein	341	0,18 [0,14; 0,22]	308	0,25 [0,21; 0,31]	0,70 [0,53; 0,93] p=0,0141
Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	202	0,29 [0,24; 0,36]	200	0,39 [0,32; 0,47]	0,76 [0,57; 1,01] p=0,0548
Nein	365	0,16 [0,13; 0,20]	366	0,25 [0,21; 0,30]	0,65 [0,49; 0,85] p=0,0020
Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	552	0,20 [0,17; 0,23]	552	0,29 [0,25; 0,33]	0,68 [0,55; 0,83] p=0,0002
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	15	0,43 [0,22; 0,84]	14	0,23 [0,10; 0,52]	1,88 [0,59; 5,99] p=0,2871

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Jährliche Schubrate bis Studienende; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	336	0,23 [0,20; 0,28]	328	0,29 [0,24; 0,34]	0,82 [0,64; 1,05] p=0,1215
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	231	0,15 [0,12; 0,20]	238	0,29 [0,24; 0,36]	0,52 [0,38; 0,73] p=0,0001

a: ITT-Population

b: adjustierte jährliche Schubrate inklusive 95 %-KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis inklusive 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich) berechnet mittels Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable

Ein Ratenverhältnis < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar

Tabelle 4-7 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Jährliche Schubrate bis Woche 12 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Jährliche Schubrate bis Woche 12; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	204	0,62 [0,43; 0,90]	194	0,34 [0,21; 0,56]	1,81 [1,00; 3,28] p=0,0487
Weiblich	363	0,54 [0,41; 0,73]	372	0,47 [0,35; 0,64]	1,16 [0,77; 1,74] p=0,4830
Jährliche Schubrate bis Woche 12; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	349	0,69 [0,53; 0,90]	342	0,58 [0,43; 0,77]	1,20 [0,82; 1,76] p=0,3501
≥ 40 Jahre	218	0,36 [0,22; 0,57]	224	0,22 [0,12; 0,38]	1,64 [0,82; 3,27] p=0,1615
Jährliche Schubrate bis Woche 12; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	233	0,69 [0,50; 0,96]	239	0,45 [0,30; 0,66]	1,55 [0,96; 2,51] p=0,0702
EU-Länder und Großbritannien	289	0,43 [0,30; 0,62]	284	0,45 [0,31; 0,64]	0,96 [0,58; 1,60] p=0,8906
Nordamerika	32	0,66 [0,26; 1,69]	24	0,34 [0,08; 1,42]	1,90 [0,38; 9,58] p=0,4357

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Andere Länder	13	0,00 [n.v.; n.v.]	19	0,00 [n.v.; n.v.]	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9972
Jährliche Schubrate bis Woche 12; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	473	0,52 [0,40; 0,67]	471	0,44 [0,33; 0,59]	1,17 [0,80; 1,70] p=0,4228
> 3,5	94	0,88 [0,56; 1,40]	95	0,38 [0,20; 0,74]	2,31 [1,08; 4,97] p=0,0317
Jährliche Schubrate bis Woche 12; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	472	n.v. [n.v.; n.v.]	474	n.v. [n.v.; n.v.]	n.b. [n.b.; n.b.] p=n.b.xx
> 3,5	95	0,91 [0,58; 1,42]	92	0,40 [0,21; 0,77]	2,27 [1,07; 4,85] p=0,0333
Jährliche Schubrate bis Woche 12; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	243	n.v. [n.v.; n.v.]	245	n.v. [n.v.; n.v.]	n.b. [n.b.; n.b.] p=n.b.xx
Nein	324	0,57 [0,42; 0,77]	321	0,35 [0,24; 0,51]	1,64 [1,02; 2,62] p=0,0395

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Jährliche Schubrate bis Woche 12; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	224	0,66 [0,47; 0,92]	223	0,59 [0,41; 0,84]	1,12 [0,69; 1,82] p=0,6456
Nein	343	0,53 [0,39; 0,72]	343	0,34 [0,23; 0,49]	1,57 [0,98; 2,50] p=0,0592
Jährliche Schubrate bis Woche 12; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	213	n.v. [n.v.; n.v.]	211	n.v. [n.v.; n.v.]	n.b. [n.b.; n.b.] p=n.b.xx
Nein	354	0,54 [0,41; 0,73]	355	0,35 [0,24; 0,50]	1,57 [0,99; 2,48] p=0,0534
Jährliche Schubrate bis Woche 12; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	436	0,47 [0,35; 0,62]	419	0,40 [0,29; 0,54]	1,18 [0,77; 1,81] p=0,4374
≥ 2	131	1,04 [0,73; 1,48]	147	0,63 [0,41; 0,96]	1,64 [0,95; 2,84] p=0,0754
Jährliche Schubrate bis Woche 12; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	226	0,87 [0,65; 1,17]	256	0,74 [0,55; 0,99]	1,18 [0,79; 1,77] p=0,4246

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Nein	341	0,37 [0,26; 0,54]	308	0,18 [0,10; 0,31]	2,08 [1,11; 3,89] p=0,0229
Jährliche Schubrate bis Woche 12; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	202	0,78 [0,56; 1,08]	200	0,59 [0,41; 0,86]	1,32 [0,81; 2,15] p=0,2592
Nein	365	0,48 [0,35; 0,65]	366	0,36 [0,26; 0,52]	1,32 [0,83; 2,09] p=0,2457
Jährliche Schubrate bis Woche 12; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	552	0,57 [0,45; 0,72]	552	0,44 [0,34; 0,57]	1,29 [0,92; 1,81] p=0,1368
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	15	0,01 [n.v.; n.v.]	14	0,00 [n.v.; n.v.]	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,8650

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Jährliche Schubrate bis Woche 12; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	336	0,67 [0,51; 0,89]	328	0,35 [0,24; 0,52]	1,89 [1,21; 2,97] p=0,0054
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	231	0,43 [0,29; 0,65]	238	0,55 [0,38; 0,78]	0,79 [0,47; 1,35] p=0,3891

a: ITT-Population

b: adjustierte jährliche Schubrate inklusive 95 %-KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis inklusive 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich) berechnet mittels Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable

Ein Ratenverhältnis < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar

Tabelle 4-8 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Jährliche Schubrate bis Woche 60 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Jährliche Schubrate bis Woche 60; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	204	0,27 [0,21; 0,35]	194	0,34 [0,27; 0,43]	0,80 [0,56; 1,13] p=0,2001
Weiblich	363	0,24 [0,20; 0,30]	372	0,35 [0,29; 0,41]	0,70 [0,54; 0,91] p=0,0073
Jährliche Schubrate bis Woche 60; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	349	0,28 [0,23; 0,34]	342	0,38 [0,32; 0,45]	0,73 [0,57; 0,94] p=0,0139
≥ 40 Jahre	218	0,21 [0,16; 0,28]	224	0,30 [0,23; 0,39]	0,70 [0,48; 1,02] p=0,0629
Jährliche Schubrate bis Woche 60; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	233	0,33 [0,26; 0,41]	239	0,41 [0,34; 0,50]	0,79 [0,59; 1,05] p=0,1097
EU-Länder und Großbritannien	289	0,18 [0,14; 0,23]	284	0,30 [0,24; 0,37]	0,59 [0,43; 0,82] p=0,0015
Nordamerika	32	0,37 [0,20; 0,66]	24	0,24 [0,10; 0,53]	1,55 [0,58; 4,15] p=0,3847

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Andere Länder	13	0,07 [0,01; 0,49]	19	0,23 [0,10; 0,57]	0,28 [0,03; 2,51] p=0,2540
Jährliche Schubrate bis Woche 60; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	473	0,21 [0,17; 0,26]	471	0,33 [0,28; 0,39]	0,64 [0,50; 0,82] p=0,0004
> 3,5	94	0,52 [0,40; 0,69]	95	0,47 [0,36; 0,62]	1,11 [0,76; 1,62] p=0,5959
Jährliche Schubrate bis Woche 60; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	472	0,17 [0,14; 0,21]	474	0,28 [0,23; 0,32]	0,62 [0,48; 0,79] p=0,0002
> 3,5	95	0,55 [0,42; 0,72]	92	0,49 [0,37; 0,65]	1,12 [0,77; 1,63] p=0,5381
Jährliche Schubrate bis Woche 60; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	243	0,28 [0,22; 0,36]	245	0,42 [0,35; 0,51]	0,67 [0,50; 0,90] p=0,0086
Nein	324	0,23 [0,18; 0,29]	321	0,29 [0,24; 0,36]	0,78 [0,58; 1,05] p=0,1065

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Jährliche Schubrate bis Woche 60; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	224	0,32 [0,25; 0,40]	223	0,44 [0,36; 0,54]	0,72 [0,53; 0,98] p=0,0369
Nein	343	0,22 [0,17; 0,27]	343	0,29 [0,24; 0,36]	0,74 [0,55; 0,98] p=0,0387
Jährliche Schubrate bis Woche 60; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	213	0,32 [0,25; 0,41]	211	0,45 [0,36; 0,55]	0,71 [0,52; 0,97] p=0,0327
Nein	354	0,22 [0,18; 0,27]	355	0,29 [0,24; 0,36]	0,74 [0,56; 0,99] p=0,0409
Jährliche Schubrate bis Woche 60; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	436	0,21 [0,17; 0,26]	419	0,31 [0,26; 0,36]	0,69 [0,53; 0,89] p=0,0052
≥ 2	131	0,43 [0,33; 0,56]	147	0,53 [0,42; 0,66]	0,82 [0,58; 1,16] p=0,2623
Jährliche Schubrate bis Woche 60; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	226	0,30 [0,24; 0,37]	256	0,41 [0,34; 0,50]	0,72 [0,54; 0,96] p=0,0273

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Nein	341	0,22 [0,17; 0,28]	308	0,29 [0,24; 0,36]	0,76 [0,56; 1,03] p=0,0744
Jährliche Schubrate bis Woche 60; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	202	0,36 [0,29; 0,46]	200	0,49 [0,41; 0,60]	0,74 [0,55; 0,99] p=0,0457
Nein	365	0,20 [0,16; 0,25]	366	0,28 [0,23; 0,34]	0,72 [0,54; 0,96] p=0,0241
Jährliche Schubrate bis Woche 60; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	552	0,25 [0,21; 0,29]	552	0,35 [0,30; 0,40]	0,71 [0,57; 0,88] p=0,0018
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	15	0,45 [0,20; 1,01]	14	0,32 [0,13; 0,83]	1,38 [0,37; 5,09] p=0,6339

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Jährliche Schubrate bis Woche 60; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	336	n.v. [n.v.; n.v.]	328	n.v. [n.v.; n.v.]	n.b. [n.b.; n.b.] p=n.b.xx
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	231	0,19 [0,14; 0,26]	238	0,33 [0,26; 0,41]	0,59 [0,41; 0,84] p=0,0036

a: ITT-Population

b: adjustierte jährliche Schubrate inklusive 95 %-KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis inklusive 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich) berechnet mittels Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable

Ein Ratenverhältnis < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar

Tabelle 4-9 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	204	0,14 [0,10; 0,21]	194	0,21 [0,15; 0,29]	0,70 [0,42; 1,17] p=0,1738
Weiblich	363	0,13 [0,10; 0,18]	372	0,19 [0,14; 0,25]	0,70 [0,46; 1,05] p=0,0878
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	349	0,14 [0,10; 0,19]	342	0,24 [0,19; 0,31]	0,58 [0,39; 0,85] p=0,0061
≥ 40 Jahre	218	0,13 [0,08; 0,19]	224	0,13 [0,09; 0,20]	0,96 [0,55; 1,67] p=0,8809
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	233	0,18 [0,13; 0,25]	239	0,24 [0,18; 0,32]	0,74 [0,48; 1,15] p=0,1856
EU-Länder und Großbritannien	289	n.v. [n.v.; n.v.]	284	n.v. [n.v.; n.v.]	n.b. [n.b.; n.b.] p=n.b.xx
Nordamerika	32	n.v. [n.v.; n.v.]	24	n.v. [n.v.; n.v.]	n.b. [n.b.; n.b.] p=n.b.xx

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Andere Länder	13	0,00 [n.v.; n.v.]	19	0,00 [n.v.; n.v.]	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9865
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	473	0,10 [0,08; 0,14]	471	0,19 [0,15; 0,24]	0,54 [0,37; 0,78] p=0,0012
> 3,5	94	0,36 [0,23; 0,56]	95	0,26 [0,16; 0,42]	1,38 [0,73; 2,60] p=0,3226
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	472	0,10 [0,08; 0,14]	474	0,19 [0,15; 0,24]	0,54 [0,37; 0,80] p=0,0016
> 3,5	95	0,35 [0,23; 0,55]	92	0,27 [0,17; 0,44]	1,30 [0,69; 2,46] p=0,4179
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	243	0,19 [0,14; 0,26]	245	0,24 [0,18; 0,32]	0,79 [0,51; 1,22] p=0,2903
Nein	324	0,10 [0,07; 0,15]	321	0,17 [0,13; 0,23]	0,61 [0,38; 0,98] p=0,0424

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	224	0,21 [0,15; 0,29]	223	0,24 [0,17; 0,33]	0,87 [0,56; 1,36] p=0,5431
Nein	343	0,10 [0,07; 0,14]	343	0,18 [0,13; 0,23]	0,56 [0,35; 0,89] p=0,0144
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	213	0,10 [n.v.; n.v.]	211	0,11 [n.v.; n.v.]	0,86 [0,54; 1,37] p=0,5163
Nein	354	0,11 [0,07; 0,15]	355	0,18 [0,14; 0,24]	0,58 [0,37; 0,91] p=0,0184
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	436	0,12 [0,09; 0,16]	419	0,20 [0,16; 0,26]	0,61 [0,42; 0,87] p=0,0071
≥ 2	131	0,18 [0,11; 0,30]	147	0,18 [0,11; 0,29]	1,00 [0,50; 2,02] p=0,9971
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	226	0,15 [0,10; 0,22]	256	0,21 [0,15; 0,28]	0,73 [0,45; 1,19] p=0,2037

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Nein	341	0,12 [0,09; 0,17]	308	0,18 [0,14; 0,25]	0,66 [0,43; 1,01] p=0,0544
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	202	0,21 [0,14; 0,29]	200	0,22 [0,16; 0,31]	0,92 [0,56; 1,50] p=0,7348
Nein	365	0,10 [0,07; 0,15]	366	0,19 [0,14; 0,25]	0,55 [0,35; 0,85] p=0,0070
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	552	0,13 [0,10; 0,17]	552	0,20 [0,16; 0,24]	0,68 [0,49; 0,94] p=0,0216
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	15	0,63 [0,15; 2,69]	14	0,05 [0,00; 0,68]	13,31 [0,33; 535,20] p=0,1696

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	336	0,16 [0,12; 0,21]	328	0,18 [0,13; 0,24]	0,89 [0,59; 1,34] p=0,5718
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	231	0,10 [0,07; 0,16]	238	0,22 [0,16; 0,31]	0,46 [0,27; 0,79] p=0,0051

a: ITT-Population

b: adjustierte jährliche Schubrate inklusive 95 %-KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis inklusive 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich) berechnet mittels Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable

Ein Ratenverhältnis < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar

Tabelle 4-10 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	**Ponesimod**	**Teriflunomid**	**Ponesimod vs. Teriflunomid**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [c]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [c]**
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	63/204 (30,9 %)	81/194 (41,8 %)	0,71 [0,46; 1,10] p=0,1284	0,91 [0,73; 1,14] p=0,3976	-8,90 % [-18,90 %; 1,00 %] p=0,0778
Weiblich	103/363 (28,4 %)	142/372 (38,2 %)	0,65 [0,47; 0,90] p=0,0089	0,81 [0,68; 0,97] p=0,0226	-9,90 % [-17,00 %; -2,80 %] p=0,0064
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	111/349 (31,8 %)	149/342 (43,6 %)	0,59 [0,43; 0,82] p=0,0017	0,81 [0,68; 0,95] p=0,0117	-11,70 % [-19,20 %; -4,10 %] p=0,0024
≥ 40 Jahre	55/218 (25,2 %)	74/224 (33,0 %)	0,78 [0,51; 1,21] p=0,2680	0,93 [0,72; 1,19] p=0,5644	-6,70 % [-15,60 %; 2,30 %] p=0,1440
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	82/233 (35,2 %)	106/239 (44,4 %)	0,69 [0,47; 1,02] p=0,0607	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1305	-8,60 % [-17,60 %; 0,50 %] p=0,0626
EU-Länder und Großbritannien	71/289 (24,6 %)	105/284 (37,0 %)	0,56 [0,38; 0,81] p=0,0024	0,78 [0,64; 0,96] p=0,0217	-12,40 % [-20,30 %; -4,40 %] p=0,0023
Nordamerika	12/32 (37,5 %)	7/24 (29,2 %)	2,15 [0,62; 7,53] p=0,2299	1,50 [0,82; 2,73] p=0,1854	14,30 % [-13,00 %; 41,60 %] p=0,3036
Andere Länder	1/13 (7,7 %)	5/19 (26,3 %)	0,24 [0,02; 2,91] p=0,2652	0,83 [0,30; 2,28] p=0,7256	-19,40 % [-48,00 %; 9,10 %] p=0,1826
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	116/473 (24,5 %)	178/471 (37,8 %)	0,54 [0,41; 0,72] p<0,0001	0,76 [0,64; 0,89] p=0,0009	-13,20 % [-19,40 %; -7,10 %] p<0,0001
> 3,5	50/94 (53,2 %)	45/95 (47,4 %)	1,61 [0,88; 2,98] p=0,1253	1,24 [0,97; 1,58] p=0,0911	10,10 % [-4,60 %; 24,80 %] p=0,1788
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	115/472 (24,4 %)	178/474 (37,6 %)	0,54 [0,41; 0,72] p<0,0001	0,76 [0,64; 0,89] p=0,0011	-13,10 % [-19,30 %; -7,00 %] p<0,0001

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]
> 3,5	51/95 (53,7 %)	45/92 (48,9 %)	1,55 [0,84; 2,88] p=0,1635	1,21 [0,94; 1,54] p=0,1320	8,90 % [-5,90 %; 23,60 %] p=0,2388
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	87/243 (35,8 %)	109/245 (44,5 %)	0,73 [0,50; 1,08] p=0,1136	0,90 [0,75; 1,09] p=0,2754	-7,60 % [-16,70 %; 1,50 %] p=0,1008
Nein	79/324 (24,4 %)	114/321 (35,5 %)	0,60 [0,42; 0,86] p=0,0054	0,80 [0,65; 0,98] p=0,0337	-10,90 % [-18,30 %; -3,50 %] p=0,0039
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	84/224 (37,5 %)	100/223 (44,8 %)	0,77 [0,52; 1,14] p=0,1909	0,90 [0,74; 1,09] p=0,2779	-6,90 % [-16,40 %; 2,70 %] p=0,1584
Nein	82/343 (23,9 %)	123/343 (35,9 %)	0,59 [0,42; 0,83] p=0,0025	0,80 [0,66; 0,98] p=0,0330	-11,40 % [-18,50 %; -4,20 %] p=0,0018
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	80/213 (37,6 %)	95/211 (45,0 %)	0,80 [0,53; 1,20] p=0,2767	0,92 [0,76; 1,11] p=0,3834	-6,50 % [-16,40 %; 3,30 %] p=0,1932
Nein	86/354 (24,3 %)	128/355 (36,1 %)	0,58 [0,41; 0,81] p=0,0015	0,79 [0,65; 0,97] p=0,0215	-11,40 % [-18,40 %; -4,30 %] p=0,0015
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	115/436 (26,4 %)	152/419 (36,3 %)	0,66 [0,48; 0,89] p=0,0069	0,85 [0,71; 1,00] p=0,0534	-9,40 % [-16,00 %; -2,90 %] p=0,0048
≥ 2	51/131 (38,9 %)	71/147 (48,3 %)	0,68 [0,41; 1,13] p=0,1391	0,87 [0,69; 1,11] p=0,2765	-8,60 % [-20,60 %; 3,50 %] p=0,1635
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	76/226 (33,6 %)	117/256 (45,7 %)	0,63 [0,43; 0,92] p=0,0175	0,81 [0,67; 0,99] p=0,0433	-11,60 % [-20,60 %; -2,50 %] p=0,0120
Nein	90/341 (26,4 %)	106/308 (34,4 %)	0,69 [0,48; 0,98] p=0,0374	0,89 [0,73; 1,08] p=0,2397	-7,40 % [-14,90 %; 0,10 %] p=0,0526

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Teriflunomid Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Ponesimod vs. Teriflunomid OR [95 %-KI] p-Wert [b]	 RR [95 %-KI] p-Wert [c]	 RD [95 %-KI] p-Wert [c]
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	80/202 (39,6 %)	96/200 (48,0 %)	0,77 [0,51; 1,17] p=0,2160	0,89 [0,73; 1,08] p=0,2314	-7,80 % [-17,90 %; 2,30 %] p=0,1291
Nein	86/365 (23,6 %)	127/366 (34,7 %)	0,59 [0,42; 0,82] p=0,0019	0,81 [0,67; 0,99] p=0,0407	-10,60 % [-17,50 %; -3,80 %] p=0,0025
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	109/336 (32,4 %)	128/328 (39,0 %)	0,79 [0,56; 1,10] p=0,1630	0,91 [0,76; 1,09] p=0,2944	-6,00 % [-13,60 %; 1,60 %] p=0,1240
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	57/231 (24,7 %)	95/238 (39,9 %)	0,52 [0,34; 0,78] p=0,0018	0,77 [0,61; 0,96] p=0,0191	-14,90 % [-23,80 %; -6,00 %] p=0,0010

a: ITT-Population
b: OR inklusive 95 %-KI und p-Wert t berechnet mittels Logistischer Regression adjustiert bezüglich EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2).
c: RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Ein OR bzw. RR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-11 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Teriflunomid Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Ponesimod vs. Teriflunomid OR [95 %-KI] p-Wert [b]	 RR [95 %-KI] p-Wert [c]	 RD [95 %-KI] p-Wert [c]
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	135/204 (66,2 %)	127/194 (65,5 %)	1,02 [0,67; 1,56] p=0,9139	1,01 [0,88; 1,17] p=0,8809	0,70 % [-8,60 %; 10,00 %] p=0,8809
Weiblich	256/363 (70,5 %)	243/372 (65,3 %)	1,24 [0,90; 1,71] p=0,1832	1,08 [0,98; 1,19] p=0,1314	5,20 % [-1,50 %; 11,90 %] p=0,1303

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	232/349 (66,5 %)	216/342 (63,2 %)	1,20 [0,87; 1,65] p=0,2712	1,05 [0,94; 1,18] p=0,3617	3,30 % [-3,80 %; 10,40 %] p=0,3609
≥ 40 Jahre	159/218 (72,9 %)	154/224 (68,8 %)	1,11 [0,72; 1,70] p=0,6317	1,06 [0,94; 1,20] p=0,3333	4,20 % [-4,30 %; 12,60 %] p=0,3324
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	151/233 (64,8 %)	150/239 (62,8 %)	1,12 [0,76; 1,66] p=0,5711	1,03 [0,90; 1,18] p=0,6439	2,00 % [-6,60 %; 10,70 %] p=0,6438
EU-Länder und Großbritannien	212/289 (73,4 %)	191/284 (67,3 %)	1,32 [0,92; 1,90] p=0,1369	1,09 [0,98; 1,21] p=0,1110	6,10 % [-1,40 %; 13,60 %] p=0,1092
Nordamerika	18/32 (56,3 %)	16/24 (66,7 %)	0,69 [0,22; 2,16] p=0,5300	0,84 [0,56; 1,28] p=0,4239	-10,40 % [-35,90 %; 15,10 %] p=0,4236
Andere Länder	10/13 (76,9 %)	13/19 (68,4 %)	1,53 [0,28; 8,45] p=0,6282	1,12 [0,73; 1,72] p=0,5905	8,50 % [-22,50 %; 39,50 %] p=0,5910
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	347/473 (73,4 %)	317/471 (67,3 %)	1,33 [1,00; 1,77] p=0,0464	1,09 [1,00; 1,18] p=0,0422	6,10 % [0,20 %; 11,90 %] p=0,0412
> 3,5	44/94 (46,8 %)	53/95 (55,8 %)	0,66 [0,37; 1,18] p=0,1612	0,84 [0,63; 1,11] p=0,2195	-9,00 % [-23,20 %; 5,20 %] p=0,2149
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	348/472 (73,7 %)	320/474 (67,5 %)	1,36 [1,03; 1,81] p=0,0326	1,09 [1,01; 1,19] p=0,0362	6,20 % [0,40 %; 12,00 %] p=0,0353
> 3,5	43/95 (45,3 %)	50/92 (54,3 %)	0,66 [0,37; 1,19] p=0,1681	0,83 [0,62; 1,11] p=0,2160	-9,10 % [-23,40 %; 5,20 %] p=0,2123
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	158/243 (65,0 %)	151/245 (61,6 %)	1,18 [0,81; 1,73] p=0,3841	1,05 [0,92; 1,21] p=0,4377	3,40 % [-5,20 %; 11,90 %] p=0,4371
Nein	233/324 (71,9 %)	219/321 (68,2 %)	1,16 [0,82; 1,64] p=0,3958	1,05 [0,95; 1,17] p=0,3069	3,70 % [-3,40 %; 10,80 %] p=0,3060

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	142/224 (63,4 %)	136/223 (61,0 %)	1,13 [0,77; 1,68] p=0,5341	1,04 [0,90; 1,20] p=0,6000	2,40 % [-6,60 %; 11,40 %] p=0,5998
Nein	249/343 (72,6 %)	234/343 (68,2 %)	1,20 [0,86; 1,68] p=0,2835	1,06 [0,97; 1,17] p=0,2102	4,40 % [-2,50 %; 11,20 %] p=0,2091
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	132/213 (62,0 %)	129/211 (61,1 %)	1,05 [0,70; 1,57] p=0,8180	1,01 [0,87; 1,18] p=0,8598	0,80 % [-8,40 %; 10,10 %] p=0,8598
Nein	259/354 (73,2 %)	241/355 (67,9 %)	1,26 [0,91; 1,75] p=0,1678	1,08 [0,98; 1,19] p=0,1240	5,30 % [-1,40 %; 12,00 %] p=0,1227
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	313/436 (71,8 %)	287/419 (68,5 %)	1,17 [0,87; 1,58] p=0,2894	1,05 [0,96; 1,14] p=0,2937	3,30 % [-2,80 %; 9,40 %] p=0,2928
≥ 2	78/131 (59,5 %)	83/147 (56,5 %)	1,17 [0,71; 1,91] p=0,5345	1,05 [0,86; 1,29] p=0,6031	3,10 % [-8,50 %; 14,70 %] p=0,6033
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	148/226 (65,5 %)	152/256 (59,4 %)	1,25 [0,85; 1,82] p=0,2527	1,10 [0,96; 1,27] p=0,1661	6,10 % [-2,50 %; 14,70 %] p=0,1655
Nein	243/341 (71,3 %)	216/308 (70,1 %)	1,08 [0,76; 1,52] p=0,6784	1,02 [0,92; 1,12] p=0,7521	1,10 % [-5,90 %; 8,10 %] p=0,7519
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	123/202 (60,9 %)	115/200 (57,5 %)	1,14 [0,76; 1,71] p=0,5271	1,06 [0,90; 1,25] p=0,4895	3,40 % [-6,20 %; 13,00 %] p=0,4889
Nein	268/365 (73,4 %)	255/366 (69,7 %)	1,20 [0,87; 1,67] p=0,2694	1,05 [0,96; 1,16] p=0,2613	3,80 % [-2,80 %; 10,30 %] p=0,2604
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	385/552 (69,7 %)	361/552 (65,4 %)	1,21 [0,93; 1,56] p=0,1521	1,07 [0,98; 1,16] p=0,1233	4,30 % [-1,20 %; 9,90 %] p=0,1224
Sekundär-progrediente	6/15 (40,0 %)	9/14 (64,3 %)	0,29 [0,04; 2,11] p=0,2230	0,62 [0,30; 1,29] p=0,2043	-24,30 % [-59,60 %; 11,00 %] p=0,1773

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Teriflunomid Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Ponesimod vs. Teriflunomid OR [95 %-KI] p-Wert [b]	 RR [95 %-KI] p-Wert [c]	 RD [95 %-KI] p-Wert [c]
Multiple Sklerose					
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	223/336 (66,4 %)	213/328 (64,9 %)	1,05 [0,76; 1,46] p=0,7667	1,02 [0,92; 1,14] p=0,6981	1,40 % [-5,80 %; 8,70 %] p=0,6980
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	168/231 (72,7 %)	157/238 (66,0 %)	1,35 [0,91; 2,02] p=0,1382	1,10 [0,98; 1,24] p=0,1130	6,80 % [-1,60 %; 15,10 %] p=0,1112

a: ITT-Population
b: OR inklusive 95 %-KI und p-Wert t berechnet mittels Logistischer Regression adjustiert bezüglich EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2).
c: RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Ein OR bzw. RR > 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-12 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Teriflunomid Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Ponesimod vs. Teriflunomid OR [95 %-KI] p-Wert [b]	 RR [95 %-KI] p-Wert [c]	 RD [95 %-KI] p-Wert [c]
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	119/204 (58,3 %)	105/194 (54,1 %)	1,18 [0,79; 1,77] p=0,4197	1,08 [0,91; 1,28] p=0,3985	4,20 % [-5,50 %; 14,00 %] p=0,3971
Weiblich	234/363 (64,5 %)	209/372 (56,2 %)	1,40 [1,03; 1,90] p=0,0301	1,15 [1,02; 1,29] p=0,0222	8,30 % [1,20 %; 15,30 %] p=0,0213
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	211/349 (60,5 %)	174/342 (50,9 %)	1,55 [1,14; 2,12] p=0,0054	1,19 [1,04; 1,36] p=0,0118	9,60 % [2,20 %; 17,00 %] p=0,0109
≥ 40 Jahre	142/218 (65,1 %)	140/224 (62,5 %)	1,02 [0,68; 1,53] p=0,9166	1,04 [0,91; 1,20] p=0,5640	2,60 % [-6,30 %; 11,60 %] p=0,5638

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	139/233 (59,7 %)	126/239 (52,7 %)	1,38 [0,94; 2,02] p=0,0962	1,13 [0,96; 1,33] p=0,1297	6,90 % [-2,00 %; 15,90 %] p=0,1279
EU-Länder und Großbritannien	191/289 (66,1 %)	161/284 (56,7 %)	1,48 [1,05; 2,10] p=0,0259	1,17 [1,02; 1,33] p=0,0217	9,40 % [1,50 %; 17,30 %] p=0,0203
Nordamerika	14/32 (43,8 %)	15/24 (62,5 %)	0,42 [0,13; 1,35] p=0,1482	0,70 [0,42; 1,16] p=0,1624	-18,80 % [-44,60 %; 7,10 %] p=0,1558
Andere Länder	9/13 (69,2 %)	12/19 (63,2 %)	1,13 [0,23; 5,66] p=0,8820	1,10 [0,67; 1,81] p=0,7185	6,10 % [-27,10 %; 39,20 %] p=0,7197
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	319/473 (67,4 %)	268/471 (56,9 %)	1,57 [1,20; 2,06] p=0,0009	1,19 [1,07; 1,31] p=0,0009	10,50 % [4,40 %; 16,70 %] p=0,0008
> 3,5	34/94 (36,2 %)	46/95 (48,4 %)	0,57 [0,32; 1,04] p=0,0661	0,75 [0,53; 1,05] p=0,0921	-12,30 % [-26,20 %; 1,70 %] p=0,0858
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	319/472 (67,6 %)	271/474 (57,2 %)	1,57 [1,20; 2,06] p=0,0010	1,18 [1,07; 1,31] p=0,0010	10,40 % [4,30 %; 16,50 %] p=0,0009
> 3,5	34/95 (35,8 %)	43/92 (46,7 %)	0,61 [0,34; 1,11] p=0,1076	0,77 [0,54; 1,08] p=0,1312	-10,90 % [-25,00 %; 3,10 %] p=0,1261
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	134/243 (55,1 %)	123/245 (50,2 %)	1,25 [0,87; 1,80] p=0,2356	1,10 [0,93; 1,30] p=0,2751	4,90 % [-3,90 %; 13,80 %] p=0,2739
Nein	219/324 (67,6 %)	191/321 (59,5 %)	1,40 [1,01; 1,94] p=0,0454	1,14 [1,01; 1,28] p=0,0336	8,10 % [0,70 %; 15,50 %] p=0,0322
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	121/224 (54,0 %)	109/223 (48,9 %)	1,26 [0,86; 1,84] p=0,2341	1,10 [0,92; 1,32] p=0,2779	5,10 % [-4,10 %; 14,40 %] p=0,2764
Nein	232/343 (67,6 %)	205/343 (59,8 %)	1,39 [1,01; 1,90] p=0,0441	1,13 [1,01; 1,27] p=0,0327	7,90 % [0,70 %; 15,00 %] p=0,0315

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	113/213 (53,1 %)	103/211 (48,8 %)	1,20 [0,81; 1,78] p=0,3541	1,09 [0,90; 1,31] p=0,3836	4,20 % [-5,30 %; 13,70 %] p=0,3825
Nein	240/354 (67,8 %)	211/355 (59,4 %)	1,42 [1,04; 1,94] p=0,0270	1,14 [1,02; 1,28] p=0,0213	8,40 % [1,30 %; 15,40 %] p=0,0202
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	282/436 (64,7 %)	244/419 (58,2 %)	1,32 [1,00; 1,75] p=0,0526	1,11 [1,00; 1,24] p=0,0539	6,40 % [-0,10 %; 13,00 %] p=0,0525
≥ 2	71/131 (54,2 %)	70/147 (47,6 %)	1,38 [0,85; 2,25] p=0,1934	1,14 [0,90; 1,43] p=0,2729	6,60 % [-5,20 %; 18,30 %] p=0,2723
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	134/226 (59,3 %)	128/256 (50,0 %)	1,41 [0,97; 2,04] p=0,0693	1,19 [1,01; 1,40] p=0,0408	9,30 % [0,40 %; 18,20 %] p=0,0399
Nein	219/341 (64,2 %)	184/308 (59,7 %)	1,25 [0,90; 1,73] p=0,1815	1,07 [0,95; 1,21] p=0,2418	4,50 % [-3,00 %; 12,00 %] p=0,2399
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	105/202 (52,0 %)	92/200 (46,0 %)	1,27 [0,85; 1,89] p=0,2494	1,13 [0,93; 1,38] p=0,2317	6,00 % [-3,80 %; 15,70 %] p=0,2296
Nein	248/365 (67,9 %)	222/366 (60,7 %)	1,39 [1,02; 1,89] p=0,0376	1,12 [1,00; 1,25] p=0,0404	7,30 % [0,40 %; 14,20 %] p=0,0391
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	348/552 (63,0 %)	306/552 (55,4 %)	1,37 [1,07; 1,75] p=0,0129	1,14 [1,03; 1,25] p=0,0104	7,60 % [1,80 %; 13,40 %] p=0,0099
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	5/15 (33,3 %)	8/14 (57,1 %)	0,25 [0,03; 1,87] p=0,1753	0,58 [0,25; 1,36] p=0,2125	-23,80 % [-59,00 %; 11,40 %] p=0,1853

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	203/336 (60,4 %)	185/328 (56,4 %)	1,17 [0,85; 1,61] p=0,3384	1,07 [0,94; 1,22] p=0,2948	4,00 % [-3,50 %; 11,50 %] p=0,2937
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	150/231 (64,9 %)	129/238 (54,2 %)	1,56 [1,07; 2,27] p=0,0216	1,20 [1,03; 1,39] p=0,0185	10,70 % [1,90 %; 19,60 %] p=0,0172

a: ITT-Population

b: OR inklusive 95 %-KI und p-Wert t berechnet mittels Logistischer Regression adjustiert bezüglich EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2).
c: RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Ein OR bzw. RR > 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Subgruppenanalysen – EDSS

Tabelle 4-13 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]
Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	14/204 (6,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/194 (10,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,65 [0,33; 1,30] p=0,2250
Weiblich	32/363 (8,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	36/372 (9,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,91 [0,56; 1,46] p=0,6889
Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	20/349 (5,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	31/342 (9,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,58 [0,33; 1,02] p=0,0607
≥ 40 Jahre	26/218 (11,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	25/224 (11,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,16 [0,67; 2,02] p=0,5977
Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	13/233 (5,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/239 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,84 [0,41; 1,76] p=0,6500
EU-Länder und Großbritannien	26/289 (9,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	36/284 (12,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,72 [0,43; 1,19] p=0,2020
Nordamerika	5/32 (15,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/24 (8,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,53 [0,29; 8,01] p=0,6144

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]
Andere Länder	2/13 (15,4 %)	n.b. [8,31; n.b.]	2/19 (10,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,28 [0,17; 10,01] p=0,8111
Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	32/473 (6,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	45/471 (9,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,71 [0,45; 1,12] p=0,1386
> 3,5	14/94 (14,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/95 (11,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,39 [0,63; 3,05] p=0,4192
Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	32/472 (6,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	46/474 (9,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,70 [0,45; 1,10] p=0,1229
> 3,5	14/95 (14,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/92 (10,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,45 [0,64; 3,26] p=0,3712
Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	22/243 (9,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	30/245 (12,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,75 [0,43; 1,30] p=0,2994
Nein	24/324 (7,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	26/321 (8,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,86 [0,49; 1,52] p=0,6114

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]
Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	23/224 (10,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	30/223 (13,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,78 [0,45; 1,34] p=0,3654
Nein	23/343 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	26/343 (7,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,91 [0,52; 1,59] p=0,7316
Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	20/213 (9,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	29/211 (13,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,71 [0,40; 1,25] p=0,2309
Nein	26/354 (7,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	27/355 (7,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,96 [0,56; 1,65] p=0,8908
Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	34/436 (7,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	38/419 (9,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,90 [0,56; 1,43] p=0,6481
≥ 2	12/131 (9,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	18/147 (12,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,73 [0,35; 1,54] p=0,4094
Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	15/226 (6,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	29/256 (11,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,61 [0,32; 1,13] p=0,1160

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]
Nein	31/341 (9,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	27/308 (8,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,06 [0,64; 1,78] p=0,8163
Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	19/202 (9,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	29/200 (14,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,69 [0,38; 1,23] p=0,2034
Nein	27/365 (7,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	27/366 (7,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,02 [0,60; 1,75] p=0,9315
Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	44/552 (8,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	51/552 (9,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,88 [0,59; 1,32] p=0,5394
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	2/15 (13,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/14 (35,7 %)	n.b. [14,06; n.b.]	0,62 [0,10; 3,75] p=0,6048

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]
Zeit bis zur 24-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	25/336 (7,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	26/328 (7,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,97 [0,56; 1,67] p=0,9009
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	21/231 (9,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	30/238 (12,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,71 [0,41; 1,24] p=0,2296

a: ITT-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.
Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar

Tabelle 4-14 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]
Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	18/204 (8,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	22/194 (11,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,77 [0,41; 1,44] p=0,4171

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]
Weiblich	39/363 (10,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	48/372 (12,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,83 [0,54; 1,26] p=0,3777
Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	27/349 (7,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	38/342 (11,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,65 [0,40; 1,07] p=0,0878
≥ 40 Jahre	30/218 (13,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	32/224 (14,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,05 [0,63; 1,73] p=0,8602
Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	19/233 (8,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	17/239 (7,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,16 [0,60; 2,23] p=0,6553
EU-Länder und Großbritannien	31/289 (10,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	47/284 (16,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,65 [0,42; 1,03] p=0,0667
Nordamerika	5/32 (15,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/24 (16,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,79 [0,21; 2,98] p=0,7274
Andere Länder	2/13 (15,4 %)	n.b. [8,31; n.b.]	2/19 (10,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,28 [0,17; 10,01] p=0,8111
Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	41/473 (8,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	57/471 (12,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,71 [0,48; 1,06] p=0,0977

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]
> 3,5	16/94 (17,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/95 (13,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,38 [0,66; 2,87] p=0,3884
Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	41/472 (8,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	58/474 (12,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,70 [0,47; 1,05] p=0,0870
> 3,5	16/95 (16,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/92 (13,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,42 [0,67; 3,01] p=0,3546
Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	26/243 (10,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	36/245 (14,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,74 [0,45; 1,22] p=0,2360
Nein	31/324 (9,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	34/321 (10,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,86 [0,53; 1,42] p=0,5576
Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	27/224 (12,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	35/223 (15,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,79 [0,47; 1,30] p=0,3465
Nein	30/343 (8,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	35/343 (10,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,87 [0,54; 1,42] p=0,5869

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]
Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	24/213 (11,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	33/211 (15,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,75 [0,44; 1,26] p=0,2768
Nein	33/354 (9,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	37/355 (10,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,89 [0,56; 1,43] p=0,6340
Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	43/436 (9,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	47/419 (11,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6686
≥ 2	14/131 (10,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	23/147 (15,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,70 [0,36; 1,38] p=0,3009
Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	17/226 (7,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	34/256 (13,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,57 [0,32; 1,03] p=0,0611
Nein	40/341 (11,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	36/308 (11,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,03 [0,66; 1,62] p=0,8799
Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	22/202 (10,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	31/200 (15,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,75 [0,43; 1,30] p=0,3031

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]
Nein	35/365 (9,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	39/366 (10,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,91 [0,58; 1,44] p=0,6846
Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	54/552 (9,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	65/552 (11,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,84 [0,59; 1,21] p=0,3615
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	3/15 (20,0 %)	n.b. [11,07; n.b.]	5/14 (35,7 %)	n.b. [14,06; n.b.]	0,95 [0,19; 4,71] p=0,9467
Zeit bis zur 12-wöchigen Behinderungsprogression bis Studienende; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	34/336 (10,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	29/328 (8,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,18 [0,72; 1,93] p=0,5238
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	23/231 (10,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	41/238 (17,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,57 [0,34; 0,95] p=0,0300

a: ITT-Population

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode

c: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar

Tabelle 4-15 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	171	2,64 (1,20)	2,58 (0,04)	0,05 (0,04)	169	2,51 (1,18)	2,68 (0,04)	0,14 (0,04)	-0,09 [-0,21; 0,02] p=0,1181	-0,17 [-0,38; 0,04]
Weiblich	326	2,53 (1,16)	2,52 (0,04)	-0,02 (0,04)	333	2,58 (1,25)	2,66 (0,03)	0,13 (0,04)	-0,14 [-0,24; -0,04] p=0,0053	-0,22 [-0,37; -0,06]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline										
< 40 Jahre	311	2,49 (1,13)	2,38 (0,03)	-0,02 (0,04)	299	2,36 (1,16)	2,49 (0,03)	0,09 (0,04)	-0,11 [-0,21; -0,01] p=0,0242	-0,18 [-0,34; -0,02]
≥ 40 Jahre	186	2,69 (1,23)	2,80 (0,04)	0,06 (0,04)	203	2,85 (1,28)	2,93 (0,04)	0,19 (0,04)	-0,13 [-0,26; -0,01] p=0,0343	-0,21 [-0,41; -0,01]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108; Subgruppe: Geographische Region										
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	211	2,84 (1,10)	2,75 (0,03)	-0,01 (0,04)	217	2,75 (1,16)	2,83 (0,03)	0,07 (0,03)	-0,09 [-0,18; 0,01] p=0,0755	-0,17 [-0,36; 0,02]
EU-Länder und Großbritannien	254	2,34 (1,21)	2,39 (0,04)	0,05 (0,04)	247	2,38 (1,25)	2,56 (0,04)	0,22 (0,04)	-0,17 [-0,28; -0,06] p=0,0032	-0,26 [-0,44; -0,09]
Nordamerika	22	2,72 (1,08)	2,48 (0,19)	-0,14 (0,20)	21	2,63 (1,44)	2,86 (0,20)	0,23 (0,21)	-0,37 [-0,94; 0,19] p=0,1965	-0,39 [-0,99; 0,21]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Andere Länder	10	2,38 (1,04)	2,47 (0,26)	-0,07 (0,28)	17	2,68 (1,16)	2,17 (0,20)	-0,36 (0,21)	0,29 [-0,39; 0,98] p=0,3916	0,33 [-0,46; 1,12]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	422	2,20 (0,88)	2,17 (0,03)	-0,01 (0,03)	421	2,17 (0,91)	2,31 (0,03)	0,14 (0,03)	-0,15 [-0,23; -0,07] p=0,0003	-0,24 [-0,38; -0,11]
> 3,5	75	4,43 (0,53)	4,56 (0,07)	0,13 (0,08)	81	4,48 (0,66)	4,52 (0,07)	0,08 (0,07)	0,05 [-0,16; 0,27] p=0,6213	0,08 [-0,23; 0,39]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	421	2,19 (0,87)	2,16 (0,03)	-0,01 (0,03)	424	2,17 (0,90)	2,31 (0,03)	0,15 (0,03)	-0,15 [-0,23; -0,07] p=0,0002	-0,25 [-0,39; -0,12]
> 3,5	76	4,44 (0,51)	4,59 (0,07)	0,12 (0,08)	78	4,56 (0,54)	4,52 (0,07)	0,04 (0,08)	0,08 [-0,14; 0,29] p=0,4630	0,12 [-0,20; 0,43]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose										
Ja	212	2,87 (1,14)	2,86 (0,05)	0,03 (0,05)	216	2,84 (1,23)	2,97 (0,05)	0,14 (0,05)	-0,11 [-0,23; 0,00] p=0,0580	-0,15 [-0,34; 0,04]
Nein	285	2,34 (1,15)	2,32 (0,06)	0,01 (0,07)	286	2,34 (1,19)	2,45 (0,06)	0,14 (0,07)	-0,13 [-0,23; -0,03] p=0,0147	-0,11 [-0,27; 0,05]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)										
Ja	196	2,85 (1,15)	2,89 (0,04)	0,07 (0,05)	195	2,85 (1,20)	3,01 (0,04)	0,19 (0,05)	-0,12 [-0,25; 0,01] p=0,0618	-0,19 [-0,39; 0,01]
Nein	301	2,38 (1,16)	2,31 (0,03)	-0,05 (0,04)	307	2,37 (1,21)	2,43 (0,03)	0,07 (0,04)	-0,12 [-0,22; -0,03] p=0,0129	-0,20 [-0,36; -0,04]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)										
Ja	184	2,84 (1,16)	2,80 (0,07)	-0,03 (0,09)	186	2,84 (1,21)	2,91 (0,07)	0,09 (0,09)	-0,12 [-0,25; 0,02] p=0,0861	-0,10 [-0,30; 0,10]
Nein	313	2,40 (1,15)	2,37 (0,05)	0,00 (0,05)	316	2,39 (1,21)	2,50 (0,05)	0,12 (0,05)	-0,13 [-0,22; -0,03] p=0,0096	-0,14 [-0,29; 0,02]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	383	2,58 (1,17)	2,53 (0,03)	-0,01 (0,03)	376	2,54 (1,21)	2,65 (0,03)	0,12 (0,03)	-0,13 [-0,21; -0,04] p=0,0029	-0,22 [-0,36; -0,07]
≥ 2	114	2,52 (1,19)	2,61 (0,06)	0,08 (0,07)	126	2,60 (1,30)	2,70 (0,06)	0,17 (0,07)	-0,09 [-0,27; 0,09] p=0,3215	-0,12 [-0,38; 0,13]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline										
Ja	202	2,48 (1,06)	2,49 (0,04)	-0,02 (0,05)	228	2,54 (1,17)	2,62 (0,04)	0,12 (0,04)	-0,14 [-0,26; -0,01] p=0,0339	-0,20 [-0,39; -0,01]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Nein	295	2,63 (1,24)	2,58 (0,03)	0,02 (0,03)	272	2,57 (1,28)	2,70 (0,03)	0,14 (0,04)	-0,12 [-0,22; -0,02] p=0,0164	-0,20 [-0,37; -0,04]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	176	2,85 (1,11)	2,89 (0,05)	0,02 (0,06)	176	2,94 (1,17)	2,97 (0,05)	0,09 (0,06)	-0,07 [-0,21; 0,06] p=0,2794	-0,10 [-0,31; 0,11]
Nein	321	2,41 (1,18)	2,36 (0,04)	0,01 (0,04)	326	2,35 (1,21)	2,50 (0,04)	0,15 (0,04)	-0,15 [-0,24; -0,05] p=0,0023	-0,21 [-0,36; -0,05]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose										
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	485	2,51 (1,13)	2,49 (0,03)	0,00 (0,03)	488	2,51 (1,20)	2,60 (0,03)	0,12 (0,03)	-0,12 [-0,20; -0,04] p=0,0029	-0,19 [-0,32; -0,06]
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	12	4,63 (0,67)	4,85 (0,13)	0,31 (0,14)	14	4,50 (0,90)	5,08 (0,13)	0,53 (0,14)	-0,23 [-0,62; 0,17] p=0,2578	-0,43 [-1,21; 0,35]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score zu Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	299	2,65 (1,13)	2,59 (0,03)	-0,02 (0,04)	295	2,64 (1,20)	2,72 (0,03)	0,10 (0,04)	-0,12 [-0,22; -0,03] p=0,0112	-0,21 [-0,37; -0,05]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	198	2,45 (1,24)	2,48 (0,04)	0,06 (0,05)	207	2,44 (1,26)	2,59 (0,04)	0,17 (0,05)	-0,12 [-0,24; 0,01] p=0,0763	-0,17 [-0,37; 0,02]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges'g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD < 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (*Least Square Mean*); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Tabelle 4-16 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**				**Teriflunomid**				**Ponesimod vs. Teriflunomid**	
Subgruppe	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95 %-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	204	2,64 (1,20)	2,56 (0,03)	0,02 (0,03)	194	2,51 (1,18)	2,61 (0,03)	0,09 (0,03)	-0,07 [-0,16; 0,03] p=0,1630	-0,14 [-0,34; 0,06]
Weiblich	363	2,53 (1,16)	2,53 (0,03)	-0,02 (0,03)	372	2,58 (1,25)	2,60 (0,03)	0,06 (0,03)	-0,08 [-0,16; 0,00] p=0,0589	-0,14 [-0,28; 0,01]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Alter zu Baseline										
< 40 Jahre	349	2,49 (1,13)	2,38 (0,03)	-0,03 (0,03)	342	2,36 (1,16)	2,45 (0,03)	0,05 (0,03)	-0,08 [-0,16; 0,00] p=0,0538	-0,14 [-0,29; 0,01]
≥ 40 Jahre	218	2,69 (1,23)	2,79 (0,03)	0,04 (0,04)	224	2,85 (1,28)	2,84 (0,03)	0,10 (0,04)	-0,06 [-0,16; 0,04] p=0,2619	-0,11 [-0,29; 0,08]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Geographische Region										
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	233	2,84 (1,10)	2,72 (0,03)	-0,04 (0,03)	239	2,75 (1,16)	2,81 (0,03)	0,05 (0,03)	-0,09 [-0,17; -0,02] p=0,0184	-0,21 [-0,40; -0,03]
EU-Länder und Großbritannien	289	2,34 (1,21)	2,39 (0,03)	0,05 (0,03)	284	2,38 (1,25)	2,46 (0,03)	0,13 (0,03)	-0,08 [-0,17; 0,01] p=0,0894	-0,14 [-0,30; 0,02]
Nordamerika	32	2,72 (1,08)	2,53 (0,11)	-0,12 (0,13)	24	2,63 (1,44)	2,62 (0,12)	0,00 (0,14)	-0,12 [-0,50; 0,27] p=0,5433	-0,16 [-0,69; 0,37]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Andere Länder	13	2,38 (1,04)	2,50 (0,21)	-0,04 (0,24)	19	2,68 (1,16)	2,25 (0,16)	-0,33 (0,18)	0,29 [-0,32; 0,90] p=0,3371	0,34 [-0,37; 1,05]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	473	2,20 (0,88)	2,18 (0,02)	0,00 (0,02)	471	2,17 (0,91)	2,26 (0,02)	0,09 (0,02)	-0,10 [-0,16; -0,03] p=0,0049	-0,18 [-0,31; -0,05]
> 3,5	94	4,43 (0,53)	4,45 (0,05)	0,01 (0,06)	95	4,48 (0,66)	4,38 (0,05)	-0,06 (0,06)	0,08 [-0,10; 0,25] p=0,3909	0,13 [-0,16; 0,41]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	472	2,19 (0,87)	2,17 (0,02)	0,00 (0,02)	474	2,17 (0,90)	2,25 (0,02)	0,09 (0,02)	-0,09 [-0,16; -0,03] p=0,0058	-0,18 [-0,30; -0,05]
> 3,5	95	4,44 (0,51)	4,48 (0,05)	0,00 (0,06)	92	4,56 (0,54)	4,42 (0,06)	-0,07 (0,06)	0,07 [-0,11; 0,25] p=0,4302	0,12 [-0,17; 0,40]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose										
Ja	243	2,87 (1,14)	2,84 (0,04)	0,01 (0,04)	245	2,84 (1,23)	2,88 (0,04)	0,05 (0,04)	-0,04 [-0,14; 0,06] p=0,4065	-0,06 [-0,24; 0,12]
Nein	324	2,34 (1,15)	2,33 (0,06)	0,00 (0,07)	321	2,34 (1,19)	2,41 (0,06)	0,10 (0,07)	-0,09 [-0,18; -0,01] p=0,0290	-0,08 [-0,23; 0,07]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)										
Ja	224	2,85 (1,15)	2,86 (0,03)	0,03 (0,04)	223	2,85 (1,20)	2,90 (0,03)	0,09 (0,04)	-0,06 [-0,16; 0,05] p=0,2971	-0,10 [-0,28; 0,09]
Nein	343	2,38 (1,16)	2,32 (0,03)	-0,04 (0,03)	343	2,37 (1,21)	2,39 (0,03)	0,04 (0,03)	-0,08 [-0,16; 0,00] p=0,0446	-0,15 [-0,30; 0,00]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)										
Ja	213	2,84 (1,16)	2,78 (0,07)	-0,04 (0,08)	211	2,84 (1,21)	2,81 (0,07)	0,00 (0,08)	-0,04 [-0,15; 0,07] p=0,4482	-0,04 [-0,23; 0,15]
Nein	354	2,40 (1,15)	2,38 (0,04)	-0,01 (0,05)	355	2,39 (1,21)	2,45 (0,04)	0,08 (0,05)	-0,09 [-0,17; -0,01] p=0,0260	-0,10 [-0,24; 0,05]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	436	2,58 (1,17)	2,53 (0,02)	-0,01 (0,02)	419	2,54 (1,21)	2,58 (0,02)	0,05 (0,02)	-0,06 [-0,13; 0,01] p=0,0738	-0,12 [-0,26; 0,01]
≥ 2	131	2,52 (1,19)	2,57 (0,05)	0,04 (0,06)	147	2,60 (1,30)	2,65 (0,05)	0,13 (0,06)	-0,09 [-0,24; 0,06] p=0,2355	-0,14 [-0,37; 0,10]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline										
Ja	226	2,48 (1,06)	2,48 (0,04)	-0,04 (0,04)	256	2,54 (1,17)	2,56 (0,03)	0,06 (0,04)	-0,10 [-0,20; 0,01] p=0,0647	-0,16 [-0,34; 0,01]
Nein	341	2,63 (1,24)	2,58 (0,02)	0,02 (0,03)	308	2,57 (1,28)	2,63 (0,03)	0,07 (0,03)	-0,06 [-0,14; 0,02] p=0,1405	-0,12 [-0,27; 0,04]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	202	2,85 (1,11)	2,85 (0,04)	-0,02 (0,05)	200	2,94 (1,17)	2,90 (0,04)	0,03 (0,05)	-0,05 [-0,17; 0,06] p=0,3582	-0,07 [-0,27; 0,12]
Nein	365	2,41 (1,18)	2,37 (0,03)	0,01 (0,03)	366	2,35 (1,21)	2,44 (0,03)	0,09 (0,03)	-0,08 [-0,16; 0,00] p=0,0397	-0,12 [-0,27; 0,02]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose										
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	552	2,51 (1,13)	2,48 (0,02)	-0,01 (0,02)	552	2,51 (1,20)	2,54 (0,02)	0,07 (0,02)	-0,07 [-0,14; -0,01] p=0,0278	-0,13 [-0,25; -0,01]
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	15	4,63 (0,67)	4,73 (0,09)	0,20 (0,10)	14	4,50 (0,90)	4,79 (0,10)	0,27 (0,11)	-0,06 [-0,37; 0,24] p=0,6758	-0,15 [-0,88; 0,58]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS (eCRF)-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	336	2,65 (1,13)	2,59 (0,03)	-0,03 (0,03)	328	2,64 (1,20)	2,66 (0,03)	0,04 (0,03)	-0,07 [-0,15; 0,01] p=0,0648	-0,14 [-0,29; 0,01]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	231	2,45 (1,24)	2,47 (0,03)	0,04 (0,04)	238	2,44 (1,26)	2,52 (0,03)	0,10 (0,04)	-0,06 [-0,17; 0,04] p=0,2257	-0,11 [-0,29; 0,07]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges'g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD < 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (*Least Square Mean*); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Subgruppenanalysen – MSFC

Tabelle 4-17 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**				**Teriflunomid**				**Ponesimod vs. Teriflunomid**	
Subgruppe	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95 %-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	161	-0,14 (0,78)	-0,01 (0,03)	0,02 (0,03)	158	0,02 (0,62)	-0,09 (0,03)	-0,06 (0,03)	0,07 [0,00; 0,15] p=0,0629	0,21 [-0,01; 0,43]
Weiblich	310	0,07 (0,68)	0,07 (0,02)	0,04 (0,02)	312	-0,01 (0,79)	0,01 (0,02)	-0,02 (0,02)	0,06 [0,00; 0,12] p=0,0607	0,15 [-0,01; 0,31]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline										
< 40 Jahre	294	0,08 (0,72)	0,16 (0,02)	0,06 (0,02)	279	0,11 (0,66)	0,09 (0,02)	-0,01 (0,02)	0,07 [0,01; 0,13] p=0,0225	0,19 [0,03; 0,35]
≥ 40 Jahre	177	-0,14 (0,71)	-0,14 (0,03)	-0,01 (0,03)	191	-0,17 (0,81)	-0,20 (0,03)	-0,07 (0,03)	0,06 [-0,02; 0,14] p=0,1514	0,15 [-0,06; 0,35]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108; Subgruppe: Geographische Region										
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	201	-0,05 (0,70)	0,03 (0,03)	0,03 (0,03)	206	0,01 (0,65)	-0,03 (0,03)	-0,02 (0,03)	0,05 [-0,03; 0,13] p=0,2102	0,12 [-0,07; 0,32]
EU-Länder und Großbritannien	239	0,04 (0,73)	0,08 (0,02)	0,02 (0,02)	231	0,04 (0,77)	-0,01 (0,02)	-0,06 (0,02)	0,09 [0,02; 0,15] p=0,0076	0,24 [0,06; 0,42]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Nordamerika	21	0,00 (0,80)	0,03 (0,06)	0,04 (0,07)	20	-0,11 (0,80)	-0,01 (0,06)	0,00 (0,07)	0,04 [-0,15; 0,23] p=0,6841	0,13 [-0,49; 0,74]
Andere Länder	10	-0,21 (0,86)	-0,31 (0,09)	0,12 (0,10)	13	-0,49 (0,83)	-0,35 (0,07)	0,06 (0,08)	0,06 [-0,20; 0,30] p=0,6647	0,18 [-0,65; 1,00]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	404	0,16 (0,58)	0,21 (0,01)	0,06 (0,01)	398	0,14 (0,58)	0,14 (0,01)	-0,02 (0,01)	0,07 [0,03; 0,11] p=0,0005	0,24 [0,10; 0,38]
> 3,5	67	-0,82 (0,85)	-0,85 (0,07)	-0,13 (0,08)	72	-0,70 (0,98)	-0,89 (0,07)	-0,16 (0,07)	0,04 [-0,17; 0,24] p=0,7437	0,06 [-0,28; 0,39]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	403	0,16 (0,57)	0,21 (0,01)	0,06 (0,01)	399	0,14 (0,57)	0,14 (0,01)	-0,02 (0,01)	0,07 [0,03; 0,11] p=0,0004	0,25 [0,11; 0,39]
> 3,5	68	-0,83 (0,83)	-0,86 (0,07)	-0,12 (0,08)	71	-0,73 (0,98)	-0,90 (0,07)	-0,15 (0,07)	0,04 [-0,18; 0,25] p=0,7436	0,06 [-0,28; 0,39]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose										
Ja	198	-0,10 (0,77)	-0,07 (0,03)	0,03 (0,03)	199	-0,13 (0,75)	-0,14 (0,03)	-0,04 (0,03)	0,07 [0,00; 0,14] p=0,0585	0,16 [-0,03; 0,36]
Nein	273	0,07 (0,68)	0,17 (0,03)	0,08 (0,04)	271	0,10 (0,70)	0,10 (0,03)	0,01 (0,04)	0,07 [0,00; 0,13] p=0,0466	0,10 [-0,07; 0,27]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)										
Ja	183	-0,10 (0,79)	-0,07 (0,03)	0,04 (0,03)	181	-0,14 (0,76)	-0,16 (0,03)	-0,05 (0,03)	0,09 [0,01; 0,17] p=0,0233	0,24 [0,03; 0,44]
Nein	288	0,06 (0,67)	0,12 (0,02)	0,03 (0,02)	289	0,10 (0,70)	0,06 (0,02)	-0,03 (0,02)	0,06 [-0,01; 0,12] p=0,0804	0,14 [-0,02; 0,31]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)										
Ja	173	-0,11 (0,77)	-0,09 (0,04)	0,01 (0,05)	172	-0,14 (0,76)	-0,18 (0,04)	-0,08 (0,04)	0,09 [0,01; 0,16] p=0,0252	0,15 [-0,07; 0,36]
Nein	298	0,06 (0,69)	0,12 (0,03)	0,04 (0,03)	298	0,09 (0,70)	0,06 (0,03)	-0,02 (0,03)	0,06 [-0,01; 0,12] p=0,0786	0,10 [-0,06; 0,26]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	361	-0,01 (0,76)	0,04 (0,02)	0,03 (0,02)	356	0,00 (0,72)	-0,04 (0,02)	-0,04 (0,02)	0,07 [0,02; 0,13] p=0,0097	0,19 [0,05; 0,34]
≥ 2	110	0,02 (0,61)	0,08 (0,04)	0,04 (0,04)	114	0,01 (0,77)	0,03 (0,04)	-0,01 (0,04)	0,06 [-0,05; 0,16] p=0,3084	0,13 [-0,13; 0,39]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline										
Ja	192	0,03 (0,67)	0,10 (0,02)	0,07 (0,03)	209	0,02 (0,71)	-0,02 (0,02)	-0,04 (0,02)	0,12 [0,05; 0,18] p=0,0003	0,35 [0,15; 0,55]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Nein	279	-0,02 (0,76)	0,01 (0,02)	0,00 (0,02)	259	-0,01 (0,76)	-0,03 (0,02)	-0,03 (0,03)	0,03 [-0,04; 0,10] p=0,3531	0,08 [-0,09; 0,25]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	167	-0,10 (0,72)	-0,08 (0,03)	0,03 (0,03)	159	-0,14 (0,74)	-0,18 (0,03)	-0,07 (0,03)	0,10 [0,02; 0,18] p=0,0177	0,23 [0,02; 0,45]
Nein	304	0,05 (0,72)	0,12 (0,02)	0,04 (0,03)	311	0,08 (0,72)	0,07 (0,02)	-0,01 (0,02)	0,05 [-0,01; 0,11] p=0,0807	0,12 [-0,03; 0,28]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose										
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	459	0,03 (0,71)	0,08 (0,01)	0,04 (0,02)	459	0,03 (0,68)	0,01 (0,01)	-0,03 (0,02)	0,07 [0,02; 0,12] p=0,0026	0,20 [0,07; 0,33]
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	12	-1,02 (0,65)	-1,39 (0,22)	-0,32 (0,24)	11	-1,15 (1,44)	-1,36 (0,24)	-0,29 (0,26)	-0,03 [-0,75; 0,68] p=0,9234	-0,04 [-0,86; 0,78]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	281	-0,02 (0,71)	0,01 (0,02)	0,03 (0,02)	277	-0,04 (0,77)	-0,04 (0,02)	-0,01 (0,02)	0,05 [-0,02; 0,11] p=0,1583	0,12 [-0,05; 0,28]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	190	0,02 (0,74)	0,09 (0,02)	0,03 (0,03)	193	0,06 (0,68)	-0,01 (0,02)	-0,07 (0,03)	0,10 [0,03; 0,17] p=0,0073	0,27 [0,07; 0,47]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges'g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD > 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (*Least Square Mean*); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Tabelle 4-18 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**				**Teriflunomid**				**Ponesimod vs. Teriflunomid**	
Subgruppe	**N** [a]	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE)** [b]	**N** [a]	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE)** [b]	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert** [b]	**SMD [95 %-KI]** [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	203	-0,14 (0,78)	-0,02 (0,02)	0,01 (0,02)	194	0,02 (0,62)	-0,05 (0,02)	-0,02 (0,02)	0,04 [-0,02; 0,09] p=0,1918	0,13 [-0,07; 0,33]
Weiblich	363	0,07 (0,68)	0,07 (0,01)	0,04 (0,02)	372	-0,01 (0,79)	0,04 (0,01)	0,00 (0,02)	0,04 [-0,01; 0,09] p=0,1187	0,11 [-0,03; 0,26]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Alter zu Baseline										
< 40 Jahre	348	0,08 (0,72)	0,14 (0,01)	0,05 (0,01)	342	0,11 (0,66)	0,11 (0,01)	0,01 (0,02)	0,04 [0,00; 0,08] p=0,0580	0,14 [-0,01; 0,29]
≥ 40 Jahre	218	-0,14 (0,71)	-0,14 (0,02)	0,00 (0,02)	224	-0,17 (0,81)	-0,16 (0,02)	-0,03 (0,02)	0,03 [-0,03; 0,09] p=0,3488	0,09 [-0,10; 0,28]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Geographische Region										
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	232	-0,05 (0,70)	0,02 (0,02)	0,04 (0,02)	239	0,01 (0,65)	0,01 (0,02)	0,02 (0,02)	0,02 [-0,04; 0,08] p=0,5671	0,05 [-0,13; 0,23]
EU-Länder und Großbritannien	289	0,04 (0,73)	0,07 (0,01)	0,02 (0,02)	284	0,04 (0,77)	0,02 (0,01)	-0,05 (0,02)	0,06 [0,02; 0,11] p=0,0052	0,23 [0,07; 0,39]
Nordamerika	32	0,00 (0,80)	0,00 (0,04)	0,01 (0,05)	24	-0,11 (0,80)	0,05 (0,04)	0,07 (0,05)	-0,07 [-0,21; 0,07] p=0,3298	-0,26 [-0,79; 0,27]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Andere Länder	13	-0,21 (0,86)	-0,30 (0,07)	0,16 (0,08)	19	-0,49 (0,83)	-0,35 (0,05)	0,08 (0,06)	0,08 [-0,13; 0,28] p=0,4313	0,28 [-0,43; 0,99]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	473	0,16 (0,58)	0,19 (0,01)	0,05 (0,01)	471	0,14 (0,58)	0,15 (0,01)	0,00 (0,01)	0,05 [0,02; 0,08] p=0,0011	0,21 [0,08; 0,34]
> 3,5	93	-0,82 (0,85)	-0,81 (0,04)	-0,09 (0,05)	95	-0,70 (0,98)	-0,79 (0,04)	-0,06 (0,05)	-0,03 [-0,17; 0,12] p=0,7309	-0,05 [-0,34; 0,24]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	472	0,16 (0,57)	0,20 (0,01)	0,05 (0,01)	474	0,14 (0,57)	0,15 (0,01)	0,00 (0,01)	0,05 [0,02; 0,08] p=0,0012	0,21 [0,08; 0,34]
> 3,5	94	-0,83 (0,83)	-0,82 (0,04)	-0,08 (0,05)	92	-0,73 (0,98)	-0,81 (0,04)	-0,06 (0,05)	-0,02 [-0,17; 0,13] p=0,7714	-0,04 [-0,33; 0,24]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose										
Ja	242	-0,10 (0,77)	-0,07 (0,02)	0,04 (0,02)	245	-0,13 (0,75)	-0,10 (0,02)	0,00 (0,02)	0,04 [-0,01; 0,10] p=0,1020	0,12 [-0,06; 0,29]
Nein	324	0,07 (0,68)	0,15 (0,03)	0,07 (0,04)	321	0,10 (0,70)	0,12 (0,03)	0,03 (0,04)	0,04 [-0,01; 0,09] p=0,1376	0,06 [-0,10; 0,21]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)										
Ja	223	-0,10 (0,79)	-0,07 (0,02)	0,05 (0,02)	223	-0,14 (0,76)	-0,13 (0,02)	-0,01 (0,02)	0,06 [0,01; 0,12] p=0,0219	0,22 [0,03; 0,40]
Nein	343	0,06 (0,67)	0,11 (0,01)	0,02 (0,02)	343	0,10 (0,70)	0,09 (0,01)	0,00 (0,02)	0,03 [-0,02; 0,07] p=0,2947	0,08 [-0,07; 0,23]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)										
Ja	212	-0,11 (0,77)	-0,09 (0,03)	0,03 (0,04)	211	-0,14 (0,76)	-0,14 (0,03)	-0,04 (0,04)	0,07 [0,01; 0,12] p=0,0227	0,11 [-0,08; 0,30]
Nein	354	0,06 (0,69)	0,10 (0,02)	0,03 (0,03)	355	0,09 (0,70)	0,08 (0,02)	0,00 (0,03)	0,03 [-0,02; 0,07] p=0,2804	0,05 [-0,10; 0,19]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	436	-0,01 (0,76)	0,03 (0,01)	0,03 (0,01)	419	0,00 (0,72)	0,00 (0,01)	-0,01 (0,01)	0,04 [0,00; 0,09] p=0,0345	0,14 [0,01; 0,28]
≥ 2	130	0,02 (0,61)	0,05 (0,02)	0,02 (0,03)	147	0,01 (0,77)	0,04 (0,02)	0,00 (0,03)	0,02 [-0,05; 0,10] p=0,5905	0,06 [-0,17; 0,30]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline										
Ja	225	0,03 (0,67)	0,08 (0,01)	0,06 (0,02)	256	0,02 (0,71)	0,02 (0,01)	0,00 (0,02)	0,07 [0,02; 0,12] p=0,0056	0,25 [0,07; 0,43]
Nein	341	-0,02 (0,76)	0,01 (0,01)	0,01 (0,02)	308	-0,01 (0,76)	-0,01 (0,01)	-0,01 (0,02)	0,02 [-0,03; 0,07] p=0,4448	0,06 [-0,09; 0,21]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	201	-0,10 (0,72)	-0,07 (0,02)	0,05 (0,03)	200	-0,14 (0,74)	-0,13 (0,02)	-0,03 (0,03)	0,08 [0,02; 0,14] p=0,0117	0,21 [0,01; 0,41]
Nein	365	0,05 (0,72)	0,10 (0,02)	0,03 (0,02)	366	0,08 (0,72)	0,09 (0,02)	0,01 (0,02)	0,02 [-0,02; 0,07] p=0,3697	0,05 [-0,09; 0,20]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose										
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	551	0,03 (0,71)	0,07 (0,01)	0,04 (0,01)	552	0,03 (0,68)	0,04 (0,01)	-0,01 (0,01)	0,04 [0,01; 0,07] p=0,0138	0,15 [0,03; 0,27]
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	15	-1,02 (0,65)	-1,26 (0,17)	-0,22 (0,21)	14	-1,15 (1,44)	-1,17 (0,18)	-0,13 (0,22)	-0,09 [-0,71; 0,52] p=0,7592	-0,11 [-0,84; 0,62]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	335	-0,02 (0,71)	0,01 (0,01)	0,04 (0,02)	328	-0,04 (0,77)	-0,01 (0,01)	0,01 (0,02)	0,02 [-0,03; 0,07] p=0,3696	0,07 [-0,08; 0,22]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	231	0,02 (0,74)	0,08 (0,01)	0,02 (0,02)	238	0,06 (0,68)	0,03 (0,01)	-0,04 (0,02)	0,06 [0,01; 0,11] p=0,0155	0,22 [0,04; 0,40]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges'g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD > 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (*Least Square Mean*); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Tabelle 4-19 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**				**Teriflunomid**				**Ponesimod vs. Teriflunomid**	
Subgruppe	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95 %-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	162	48,26 (10,19)	49,63 (0,40)	0,78 (0,44)	158	48,94 (10,59)	49,81 (0,41)	0,89 (0,44)	-0,11 [-1,33; 1,11] p=0,8581	-0,02 [-0,24; 0,20]
Weiblich	310	48,07 (10,79)	49,98 (0,31)	1,90 (0,34)	314	47,75 (10,95)	48,96 (0,31)	0,92 (0,34)	0,98 [0,04; 1,91] p=0,0403	0,16 [0,01; 0,32]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline										
< 40 Jahre	295	49,17 (10,00)	51,14 (0,30)	1,66 (0,32)	280	49,61 (10,06)	50,17 (0,30)	0,71 (0,33)	0,95 [0,05; 1,85] p=0,0385	0,17 [0,01; 0,34]
≥ 40 Jahre	177	46,49 (11,26)	47,85 (0,43)	1,28 (0,47)	192	45,94 (11,59)	47,80 (0,41)	1,20 (0,45)	0,08 [-1,19; 1,35] p=0,9005	0,01 [-0,19; 0,22]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Geographische Region										
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	202	48,67 (9,51)	51,03 (0,35)	2,05 (0,39)	206	49,20 (9,67)	49,57 (0,35)	0,56 (0,38)	1,49 [0,43; 2,54] p=0,0057	0,27 [0,08; 0,47]
EU-Länder und Großbritannien	239	48,05 (11,07)	49,25 (0,36)	1,07 (0,40)	233	47,75 (11,35)	49,33 (0,37)	1,12 (0,40)	-0,05 [-1,15; 1,04] p=0,9242	-0,01 [-0,19; 0,17]
Nordamerika	21	47,59 (13,21)	47,53 (1,11)	-0,66 (1,19)	20	47,08 (13,09)	47,95 (1,14)	0,13 (1,24)	-0,79 [-4,20; 2,62] p=0,6471	-0,14 [-0,76; 0,47]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Andere Länder	10	41,69 (9,05)	47,35 (1,63)	5,83 (1,71)	13	42,42 (12,12)	45,66 (1,36)	4,24 (1,40)	1,58 [-2,78; 5,94] p=0,4711	0,29 [-0,54; 1,12]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	404	49,40 (10,00)	50,92 (0,26)	1,65 (0,28)	399	48,98 (10,33)	50,27 (0,26)	1,00 (0,28)	0,65 [-0,12; 1,43] p=0,0996	0,12 [-0,02; 0,25]
> 3,5	68	41,77 (11,14)	44,28 (0,71)	0,84 (0,79)	73	44,06 (12,27)	43,58 (0,69)	0,08 (0,76)	0,76 [-1,40; 2,91] p=0,4904	0,12 [-0,21; 0,45]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	403	49,42 (10,01)	50,95 (0,26)	1,64 (0,28)	400	49,05 (10,23)	50,35 (0,26)	1,04 (0,28)	0,60 [-0,17; 1,37] p=0,1267	0,11 [-0,03; 0,24]
> 3,5	69	41,77 (11,03)	44,09 (0,72)	0,85 (0,79)	72	43,55 (12,57)	43,15 (0,70)	-0,14 (0,78)	0,98 [-1,20; 3,16] p=0,3757	0,15 [-0,18; 0,48]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose										
Ja	199	46,95 (11,55)	47,96 (0,45)	0,63 (0,50)	200	46,94 (10,88)	47,80 (0,45)	0,44 (0,50)	0,18 [-1,01; 1,38] p=0,7607	0,03 [-0,17; 0,22]
Nein	273	49,03 (9,70)	50,85 (0,48)	1,66 (0,58)	272	49,08 (10,71)	49,91 (0,49)	0,76 (0,58)	0,90 [-0,03; 1,84] p=0,0571	0,09 [-0,07; 0,26]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)										
Ja	184	47,25 (11,27)	48,86 (0,41)	1,51 (0,44)	182	46,92 (10,97)	48,59 (0,41)	1,17 (0,44)	0,34 [-0,89; 1,57] p=0,5913	0,06 [-0,15; 0,26]
Nein	288	48,71 (10,07)	50,49 (0,30)	1,51 (0,33)	290	48,96 (10,68)	49,66 (0,30)	0,71 (0,33)	0,80 [-0,12; 1,72] p=0,0878	0,14 [-0,02; 0,30]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)										
Ja	174	46,94 (11,77)	48,22 (0,66)	0,98 (0,79)	173	46,53 (11,24)	47,74 (0,66)	0,42 (0,79)	0,56 [-0,73; 1,85] p=0,3970	0,05 [-0,16; 0,26]
Nein	298	48,85 (9,73)	50,30 (0,40)	1,10 (0,47)	299	49,12 (10,47)	49,60 (0,40)	0,46 (0,47)	0,65 [-0,25; 1,54] p=0,1569	0,08 [-0,08; 0,24]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	361	48,17 (10,71)	49,76 (0,28)	1,40 (0,31)	358	48,14 (10,50)	49,25 (0,28)	0,90 (0,31)	0,51 [-0,35; 1,36] p=0,2473	0,09 [-0,06; 0,23]
≥ 2	111	48,02 (10,13)	50,24 (0,50)	1,96 (0,55)	114	48,21 (11,75)	49,36 (0,49)	1,05 (0,54)	0,92 [-0,54; 2,37] p=0,2175	0,16 [-0,10; 0,42]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline										
Ja	192	48,53 (10,28)	50,23 (0,39)	1,98 (0,42)	210	47,94 (11,54)	49,03 (0,37)	0,89 (0,40)	1,08 [-0,04; 2,21] p=0,0591	0,18 [-0,01; 0,38]
Nein	280	47,88 (10,77)	49,60 (0,32)	1,20 (0,35)	260	48,31 (10,25)	49,46 (0,33)	0,96 (0,36)	0,24 [-0,74; 1,21] p=0,6362	0,04 [-0,13; 0,21]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	168	47,10 (11,10)	48,12 (0,49)	1,46 (0,54)	160	45,92 (11,99)	47,84 (0,49)	1,08 (0,55)	0,37 [-0,97; 1,72] p=0,5869	0,05 [-0,16; 0,27]
Nein	304	48,71 (10,24)	50,87 (0,32)	1,64 (0,36)	312	49,37 (9,95)	50,07 (0,32)	0,88 (0,36)	0,76 [-0,11; 1,64] p=0,0880	0,12 [-0,04; 0,28]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose										
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	460	48,30 (10,58)	49,92 (0,25)	1,47 (0,27)	460	48,22 (10,78)	49,39 (0,25)	0,94 (0,27)	0,53 [-0,22; 1,28] p=0,1670	0,09 [-0,04; 0,22]
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	12	42,00 (8,66)	47,87 (1,46)	3,46 (1,62)	12	45,79 (12,84)	43,28 (1,55)	-1,12 (1,71)	4,58 [-0,15; 9,30] p=0,0575	0,77 [-0,07; 1,60]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	281	47,92 (10,70)	50,19 (0,31)	2,05 (0,34)	278	48,11 (11,24)	49,43 (0,31)	1,28 (0,34)	0,77 [-0,16; 1,70] p=0,1053	0,14 [-0,03; 0,30]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	191	48,45 (10,40)	49,35 (0,40)	0,71 (0,44)	194	48,22 (10,26)	48,95 (0,40)	0,30 (0,44)	0,41 [-0,80; 1,61] p=0,5078	0,07 [-0,13; 0,27]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges'g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD > 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (*Least Square Mean*); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Tabelle 4-20 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**				**Teriflunomid**				**Ponesimod vs. Teriflunomid**	
Subgruppe	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95 %-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	204	48,26 (10,19)	49,19 (0,26)	0,38 (0,32)	194	48,94 (10,59)	49,44 (0,26)	0,66 (0,32)	-0,29 [-1,18; 0,60] p=0,5250	-0,06 [-0,26; 0,13]
Weiblich	363	48,07 (10,79)	49,03 (0,21)	1,18 (0,26)	372	47,75 (10,95)	48,53 (0,21)	0,57 (0,26)	0,61 [-0,10; 1,32] p=0,0915	0,12 [-0,02; 0,27]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Alter zu Baseline										
< 40 Jahre	349	49,17 (10,00)	50,27 (0,20)	0,97 (0,24)	342	49,61 (10,06)	49,90 (0,20)	0,51 (0,25)	0,46 [-0,22; 1,13] p=0,1825	0,10 [-0,05; 0,25]
≥ 40 Jahre	218	46,49 (11,26)	47,23 (0,28)	0,80 (0,36)	224	45,94 (11,59)	47,20 (0,28)	0,74 (0,34)	0,06 [-0,90; 1,02] p=0,9023	0,01 [-0,17; 0,20]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Geographische Region										
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	233	48,67 (9,51)	49,94 (0,24)	1,13 (0,29)	239	49,20 (9,67)	49,25 (0,23)	0,26 (0,29)	0,86 [0,07; 1,66] p=0,0337	0,19 [0,01; 0,37]
EU-Länder und Großbritannien	289	48,05 (11,07)	48,79 (0,24)	0,75 (0,30)	284	47,75 (11,35)	48,79 (0,24)	0,74 (0,30)	0,01 [-0,81; 0,83] p=0,9768	0,00 [-0,16; 0,17]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Nordamerika	32	47,59 (13,21)	47,57 (0,61)	-0,57 (0,78)	24	47,08 (13,09)	48,06 (0,68)	0,22 (0,87)	-0,79 [-3,14; 1,56] p=0,5039	-0,18 [-0,71; 0,35]
Andere Länder	13	41,69 (9,05)	44,34 (1,17)	3,48 (1,42)	19	42,42 (12,12)	44,93 (0,92)	4,08 (1,11)	-0,59 [-4,20; 3,02] p=0,7399	-0,12 [-0,82; 0,59]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	473	49,40 (10,00)	50,18 (0,17)	1,12 (0,21)	471	48,98 (10,33)	49,76 (0,17)	0,59 (0,21)	0,53 [-0,05; 1,10] p=0,0725	0,12 [-0,01; 0,24]
> 3,5	94	41,77 (11,14)	43,29 (0,48)	-0,22 (0,61)	95	44,06 (12,27)	43,81 (0,47)	0,38 (0,59)	-0,60 [-2,28; 1,07] p=0,4788	-0,10 [-0,39; 0,18]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	472	49,42 (10,01)	50,19 (0,17)	1,08 (0,21)	474	49,05 (10,23)	49,81 (0,17)	0,61 (0,21)	0,48 [-0,10; 1,05] p=0,1028	0,10 [-0,02; 0,23]
> 3,5	95	41,77 (11,03)	43,20 (0,48)	-0,08 (0,61)	92	43,55 (12,57)	43,54 (0,48)	0,31 (0,60)	-0,39 [-2,08; 1,30] p=0,6503	-0,07 [-0,35; 0,22]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose										
Ja	243	46,95 (11,55)	47,44 (0,34)	0,24 (0,42)	245	46,94 (10,88)	47,37 (0,33)	0,14 (0,41)	0,10 [-0,81; 1,00] p=0,8313	0,01 [-0,16; 0,19]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Nein	324	49,03 (9,70)	49,90 (0,43)	0,90 (0,54)	321	49,08 (10,71)	49,52 (0,43)	0,43 (0,54)	0,46 [-0,23; 1,16] p=0,1916	0,05 [-0,11; 0,20]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)										
Ja	224	47,25 (11,27)	48,17 (0,27)	0,97 (0,34)	223	46,92 (10,97)	47,98 (0,27)	0,71 (0,34)	0,27 [-0,67; 1,21] p=0,5760	0,05 [-0,13; 0,24]
Nein	343	48,71 (10,07)	49,68 (0,20)	0,86 (0,25)	343	48,96 (10,68)	49,37 (0,20)	0,49 (0,25)	0,37 [-0,32; 1,05] p=0,2931	0,08 [-0,07; 0,23]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)										
Ja	213	46,94 (11,77)	47,48 (0,58)	0,41 (0,73)	211	46,53 (11,24)	47,23 (0,58)	0,09 (0,73)	0,32 [-0,66; 1,30] p=0,5190	0,03 [-0,16; 0,22]
Nein	354	48,85 (9,73)	49,51 (0,33)	0,47 (0,42)	355	49,12 (10,47)	49,24 (0,33)	0,15 (0,41)	0,32 [-0,34; 0,99] p=0,3409	0,04 [-0,11; 0,19]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	436	48,17 (10,71)	49,03 (0,19)	0,84 (0,23)	419	48,14 (10,50)	48,76 (0,19)	0,51 (0,23)	0,33 [-0,31; 0,97] p=0,3088	0,07 [-0,07; 0,20]
≥ 2	131	48,02 (10,13)	49,35 (0,35)	1,20 (0,43)	147	48,21 (11,75)	49,20 (0,34)	0,99 (0,42)	0,21 [-0,91; 1,34] p=0,7077	0,04 [-0,19; 0,28]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline										
Ja	226	48,53 (10,28)	49,24 (0,27)	1,24 (0,33)	256	47,94 (11,54)	48,73 (0,25)	0,66 (0,31)	0,58 [-0,28; 1,45] p=0,1862	0,12 [-0,06; 0,30]
Nein	341	47,88 (10,77)	48,99 (0,21)	0,69 (0,26)	308	48,31 (10,25)	48,96 (0,21)	0,60 (0,27)	0,09 [-0,64; 0,81] p=0,8115	0,02 [-0,14; 0,17]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	202	47,10 (11,10)	47,47 (0,36)	0,94 (0,45)	200	45,92 (11,99)	47,37 (0,36)	0,80 (0,45)	0,14 [-0,89; 1,17] p=0,7938	0,02 [-0,17; 0,22]
Nein	365	48,71 (10,24)	50,03 (0,23)	0,98 (0,29)	366	49,37 (9,95)	49,69 (0,23)	0,55 (0,29)	0,43 [-0,23; 1,08] p=0,1985	0,08 [-0,07; 0,22]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose										
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	552	48,30 (10,58)	49,20 (0,17)	0,91 (0,21)	552	48,22 (10,78)	48,98 (0,17)	0,64 (0,20)	0,27 [-0,29; 0,84] p=0,3453	0,06 [-0,06; 0,17]
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	15	42,00 (8,66)	45,14 (0,89)	0,98 (1,12)	14	45,79 (12,84)	43,14 (0,94)	-1,63 (1,18)	2,61 [-0,77; 5,99] p=0,1248	0,58 [-0,17; 1,33]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PASAT-3-Score (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	336	47,92 (10,70)	49,12 (0,20)	1,18 (0,25)	328	48,11 (11,24)	48,88 (0,20)	0,85 (0,25)	0,33 [-0,37; 1,03] p=0,3588	0,07 [-0,08; 0,22]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	231	48,45 (10,40)	49,03 (0,27)	0,49 (0,34)	238	48,22 (10,26)	48,74 (0,27)	0,17 (0,33)	0,33 [-0,58; 1,23] p=0,4801	0,06 [-0,12; 0,24]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges'g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD > 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (*Least Square Mean*); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Tabelle 4-21 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**				**Teriflunomid**				**Ponesimod vs. Teriflunomid**	
Subgruppe	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95 %-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	162	26,95 (19,93)	24,69 (0,26)	-0,23 (0,28)	158	24,31 (8,04)	25,96 (0,26)	1,05 (0,28)	-1,28 [-2,07; -0,50] p=0,0013	-0,36 [-0,58; -0,14]
Weiblich	312	21,71 (6,04)	21,79 (0,14)	-0,09 (0,16)	315	22,17 (5,58)	22,52 (0,14)	0,65 (0,15)	-0,74 [-1,17; -0,31] p=0,0007	-0,27 [-0,43; -0,11]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline										
< 40 Jahre	296	22,62 (7,96)	22,13 (0,15)	-0,26 (0,17)	280	22,42 (6,53)	22,85 (0,15)	0,49 (0,17)	-0,75 [-1,22; -0,28] p=0,0016	-0,26 [-0,42; -0,10]
≥ 40 Jahre	178	25,14 (18,50)	23,82 (0,23)	0,01 (0,26)	193	23,64 (6,65)	25,07 (0,22)	1,26 (0,24)	-1,25 [-1,94; -0,56] p=0,0004	-0,37 [-0,57; -0,16]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Geographische Region										
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	202	24,09 (9,95)	23,45 (0,20)	-0,01 (0,23)	206	23,20 (6,90)	24,25 (0,20)	0,76 (0,23)	-0,78 [-1,40; -0,15] p=0,0146	-0,24 [-0,43; -0,04]
EU-Länder und Großbritannien	241	23,23 (15,79)	22,09 (0,17)	-0,15 (0,19)	234	22,16 (5,72)	23,25 (0,17)	1,03 (0,19)	-1,18 [-1,71; -0,66] p<0,0001	-0,40 [-0,58; -0,22]
Nordamerika	21	23,29 (6,93)	22,86 (0,54)	-0,89 (0,60)	20	24,43 (6,63)	23,38 (0,56)	-0,46 (0,63)	-0,43 [-2,16; 1,30] p=0,6220	-0,15 [-0,77; 0,46]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Andere Länder	10	23,36 (8,13)	25,12 (0,81)	-1,16 (0,91)	13	28,20 (11,14)	25,46 (0,67)	-0,52 (0,74)	-0,63 [-2,95; 1,68] p=0,5865	-0,22 [-1,05; 0,61]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	404	21,58 (4,66)	21,35 (0,10)	-0,22 (0,12)	399	21,62 (4,63)	22,10 (0,11)	0,55 (0,12)	-0,77 [-1,09; -0,45] p<0,0001	-0,33 [-0,47; -0,19]
> 3,5	70	33,80 (28,59)	30,43 (0,59)	0,26 (0,66)	74	29,23 (10,30)	32,32 (0,57)	2,12 (0,64)	-1,86 [-3,67; -0,06] p=0,0435	-0,34 [-0,67; -0,01]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	403	21,54 (4,60)	21,34 (0,10)	-0,22 (0,12)	400	21,65 (4,67)	22,08 (0,11)	0,54 (0,12)	-0,76 [-1,08; -0,44] p<0,0001	-0,33 [-0,46; -0,18]
> 3,5	71	33,91 (28,42)	30,52 (0,59)	0,24 (0,66)	73	29,36 (10,34)	32,52 (0,58)	2,23 (0,64)	-1,99 [-3,80; -0,18] p=0,0310	-0,36 [-0,69; -0,03]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose										
Ja	199	24,78 (17,58)	23,75 (0,25)	0,00 (0,28)	201	24,00 (7,90)	24,67 (0,25)	0,90 (0,28)	-0,91 [-1,58; -0,23] p=0,0085	-0,23 [-0,42; -0,03]
Nein	275	22,70 (8,24)	22,03 (0,24)	-0,18 (0,30)	272	22,06 (5,26)	22,96 (0,24)	0,77 (0,30)	-0,95 [-1,42; -0,48] p<0,0001	-0,19 [-0,36; -0,03]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)										
Ja	184	23,46 (7,42)	23,36 (0,21)	-0,15 (0,24)	183	23,82 (6,53)	24,44 (0,21)	0,93 (0,23)	-1,07 [-1,72; -0,42] p=0,0014	-0,34 [-0,54; -0,13]
Nein	290	23,68 (15,75)	22,40 (0,16)	-0,18 (0,18)	290	22,30 (6,59)	23,26 (0,16)	0,71 (0,17)	-0,89 [-1,38; -0,40] p=0,0003	-0,30 [-0,46; -0,13]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)										
Ja	174	24,48 (15,97)	23,57 (0,33)	-0,14 (0,40)	174	23,70 (6,55)	24,77 (0,33)	1,07 (0,39)	-1,21 [-1,87; -0,56] p=0,0003	-0,23 [-0,44; -0,02]
Nein	300	23,06 (11,03)	22,52 (0,22)	0,06 (0,26)	299	22,43 (6,60)	23,30 (0,22)	0,85 (0,26)	-0,80 [-1,28; -0,31] p=0,0014	-0,18 [-0,34; -0,02]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	363	24,00 (14,67)	22,95 (0,15)	-0,17 (0,16)	359	22,89 (6,00)	23,91 (0,15)	0,80 (0,17)	-0,97 [-1,43; -0,52] p<0,0001	-0,31 [-0,46; -0,17]
≥ 2	111	22,23 (4,89)	22,28 (0,27)	-0,11 (0,30)	114	22,94 (8,10)	23,14 (0,26)	0,79 (0,29)	-0,89 [-1,69; -0,10] p=0,0274	-0,28 [-0,55; -0,02]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline										
Ja	193	23,26 (9,87)	22,89 (0,22)	-0,09 (0,24)	210	22,90 (5,97)	23,86 (0,20)	0,88 (0,23)	-0,97 [-1,61; -0,33] p=0,0031	-0,29 [-0,49; -0,09]
Nein	281	23,81 (14,87)	22,72 (0,16)	-0,18 (0,17)	261	22,90 (7,11)	23,62 (0,16)	0,74 (0,18)	-0,92 [-1,41; -0,43] p=0,0002	-0,32 [-0,49; -0,15]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	168	23,42 (6,06)	23,32 (0,25)	-0,07 (0,28)	161	23,60 (6,57)	24,84 (0,25)	1,45 (0,28)	-1,52 [-2,22; -0,83] p<0,0001	-0,42 [-0,64; -0,20]
Nein	306	23,68 (15,70)	22,46 (0,17)	-0,23 (0,20)	312	22,52 (6,59)	23,09 (0,17)	0,42 (0,20)	-0,65 [-1,12; -0,17] p=0,0078	-0,19 [-0,34; -0,03]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose										
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	462	23,37 (13,14)	22,57 (0,13)	-0,14 (0,14)	461	22,61 (5,82)	23,46 (0,13)	0,77 (0,14)	-0,91 [-1,31; -0,52] p<0,0001	-0,29 [-0,42; -0,17]
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	12	31,61 (9,07)	31,15 (0,99)	-0,42 (1,07)	12	34,35 (17,68)	33,65 (1,04)	1,89 (1,13)	-2,31 [-5,42; 0,79] p=0,1409	-0,59 [-1,41; 0,23]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	282	22,88 (6,84)	23,17 (0,15)	0,17 (0,17)	278	23,34 (7,06)	23,87 (0,16)	0,90 (0,17)	-0,74 [-1,21; -0,26] p=0,0024	-0,26 [-0,42; -0,09]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	192	24,63 (18,77)	22,19 (0,22)	-0,66 (0,24)	195	22,29 (5,87)	23,48 (0,22)	0,63 (0,24)	-1,28 [-1,95; -0,62] p=0,0002	-0,38 [-0,58; -0,18]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges'g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD > 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (*Least Square Mean*); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Tabelle 4-22 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**				**Teriflunomid**				**Ponesimod vs. Teriflunomid**	
Subgruppe	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95 %-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	203	26,95 (19,93)	24,82 (0,17)	-0,18 (0,21)	194	24,31 (8,04)	25,42 (0,17)	0,58 (0,21)	-0,76 [-1,33; -0,19] p=0,0093	-0,26 [-0,46; -0,06]
Weiblich	363	21,71 (6,04)	21,80 (0,10)	-0,11 (0,12)	372	22,17 (5,58)	22,06 (0,10)	0,20 (0,12)	-0,31 [-0,64; 0,02] p=0,0665	-0,13 [-0,28; 0,01]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Alter zu Baseline										
< 40 Jahre	348	22,62 (7,96)	22,21 (0,10)	-0,23 (0,13)	342	22,42 (6,53)	22,49 (0,10)	0,13 (0,13)	-0,35 [-0,70; 0,00] p=0,0485	-0,15 [-0,30; 0,00]
≥ 40 Jahre	218	25,14 (18,50)	23,83 (0,16)	-0,01 (0,20)	224	23,64 (6,65)	24,37 (0,15)	0,66 (0,19)	-0,67 [-1,20; -0,14] p=0,0134	-0,23 [-0,42; -0,05]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Geographische Region										
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	232	24,09 (9,95)	23,45 (0,14)	-0,05 (0,17)	239	23,20 (6,90)	23,63 (0,14)	0,15 (0,17)	-0,20 [-0,67; 0,28] p=0,4216	-0,07 [-0,25; 0,11]
EU-Länder und Großbritannien	289	23,23 (15,79)	22,16 (0,11)	-0,12 (0,14)	284	22,16 (5,72)	22,75 (0,12)	0,62 (0,14)	-0,74 [-1,14; -0,35] p=0,0002	-0,30 [-0,47; -0,14]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Nordamerika	32	23,29 (6,93)	23,25 (0,33)	-0,65 (0,43)	24	24,43 (6,63)	23,16 (0,37)	-0,82 (0,47)	0,17 [-1,12; 1,45] p=0,7967	0,07 [-0,46; 0,60]
Andere Länder	13	23,36 (8,13)	25,41 (0,57)	-1,01 (0,72)	19	28,20 (11,14)	26,12 (0,44)	0,00 (0,56)	-1,01 [-2,85; 0,83] p=0,2698	-0,39 [-1,10; 0,32]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	473	21,58 (4,66)	21,39 (0,07)	-0,22 (0,09)	471	21,62 (4,63)	21,73 (0,07)	0,21 (0,09)	-0,43 [-0,68; -0,18] p=0,0007	-0,22 [-0,35; -0,09]
> 3,5	93	33,80 (28,59)	30,56 (0,37)	0,35 (0,48)	95	29,23 (10,30)	31,11 (0,36)	0,99 (0,46)	-0,65 [-1,96; 0,67] p=0,3350	-0,14 [-0,43; 0,15]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	472	21,54 (4,60)	21,39 (0,07)	-0,21 (0,09)	474	21,65 (4,67)	21,72 (0,07)	0,20 (0,09)	-0,41 [-0,66; -0,17] p=0,0010	-0,21 [-0,34; -0,08]
> 3,5	94	33,91 (28,42)	30,63 (0,37)	0,30 (0,48)	92	29,36 (10,34)	31,28 (0,36)	1,08 (0,46)	-0,79 [-2,10; 0,53] p=0,2390	-0,17 [-0,46; 0,12]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose										
Ja	242	24,78 (17,58)	23,78 (0,19)	-0,01 (0,23)	245	24,00 (7,90)	24,11 (0,18)	0,38 (0,23)	-0,39 [-0,89; 0,12] p=0,1329	-0,11 [-0,28; 0,07]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Nein	324	22,70 (8,24)	22,10 (0,21)	-0,16 (0,28)	321	22,06 (5,26)	22,50 (0,22)	0,35 (0,28)	-0,51 [-0,87; -0,14] p=0,0062	-0,10 [-0,26; 0,05]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)										
Ja	223	23,46 (7,42)	23,40 (0,14)	-0,17 (0,18)	223	23,82 (6,53)	23,86 (0,14)	0,38 (0,18)	-0,55 [-1,04; -0,05] p=0,0309	-0,20 [-0,39; -0,02]
Nein	343	23,68 (15,75)	22,47 (0,11)	-0,14 (0,13)	343	22,30 (6,59)	22,81 (0,11)	0,30 (0,13)	-0,44 [-0,81; -0,07] p=0,0191	-0,18 [-0,33; -0,03]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)										
Ja	212	24,48 (15,97)	23,63 (0,28)	-0,15 (0,36)	211	23,70 (6,55)	24,16 (0,29)	0,50 (0,36)	-0,66 [-1,14; -0,17] p=0,0084	-0,13 [-0,32; 0,07]
Nein	354	23,06 (11,03)	22,58 (0,18)	0,08 (0,23)	355	22,43 (6,60)	22,88 (0,18)	0,45 (0,23)	-0,37 [-0,75; 0,00] p=0,0517	-0,09 [-0,23; 0,06]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	436	24,00 (14,67)	23,02 (0,10)	-0,15 (0,13)	419	22,89 (6,00)	23,36 (0,10)	0,27 (0,13)	-0,42 [-0,77; -0,07] p=0,0179	-0,16 [-0,29; -0,03]
≥ 2	130	22,23 (4,89)	22,28 (0,18)	-0,13 (0,23)	147	22,94 (8,10)	22,81 (0,18)	0,53 (0,22)	-0,66 [-1,26; -0,07] p=0,0294	-0,25 [-0,49; -0,01]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline										
Ja	225	23,26 (9,87)	22,88 (0,15)	-0,14 (0,19)	256	22,90 (5,97)	23,31 (0,14)	0,37 (0,18)	-0,51 [-1,01; -0,02] p=0,0421	-0,18 [-0,36; 0,00]
Nein	341	23,81 (14,87)	22,82 (0,10)	-0,13 (0,13)	308	22,90 (7,11)	23,16 (0,11)	0,31 (0,14)	-0,44 [-0,80; -0,07] p=0,0185	-0,18 [-0,34; -0,03]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	201	23,42 (6,06)	23,34 (0,18)	-0,10 (0,22)	200	23,60 (6,57)	24,08 (0,18)	0,81 (0,22)	-0,91 [-1,42; -0,39] p=0,0006	-0,29 [-0,48; -0,09]
Nein	365	23,68 (15,70)	22,53 (0,13)	-0,20 (0,17)	366	22,52 (6,59)	22,72 (0,13)	0,04 (0,16)	-0,23 [-0,61; 0,14] p=0,2130	-0,07 [-0,22; 0,07]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose										
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	551	23,37 (13,14)	22,63 (0,09)	-0,13 (0,11)	552	22,61 (5,82)	22,99 (0,09)	0,32 (0,11)	-0,45 [-0,75; -0,15] p=0,0034	-0,17 [-0,29; -0,06]
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	15	31,61 (9,07)	31,23 (0,68)	-0,50 (0,84)	14	34,35 (17,68)	32,25 (0,73)	0,63 (0,89)	-1,12 [-3,64; 1,39] p=0,3682	-0,33 [-1,06; 0,40]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	335	22,88 (6,84)	22,99 (0,10)	-0,02 (0,13)	328	23,34 (7,06)	23,21 (0,11)	0,26 (0,13)	-0,28 [-0,64; 0,08] p=0,1253	-0,12 [-0,27; 0,03]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	231	24,63 (18,77)	22,60 (0,15)	-0,35 (0,19)	238	22,29 (5,87)	23,23 (0,14)	0,43 (0,18)	-0,78 [-1,29; -0,27] p=0,0027	-0,27 [-0,46; -0,09]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges'g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD > 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (*Least Square Mean*); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Tabelle 4-23 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**				**Teriflunomid**				**Ponesimod vs. Teriflunomid**	
Subgruppe	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95 %-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	161	5,95 (3,61)	5,83 (0,15)	0,27 (0,16)	158	5,25 (1,70)	5,89 (0,15)	0,31 (0,16)	-0,04 [-0,49; 0,41] p=0,8527	-0,02 [-0,24; 0,20]
Weiblich	312	5,81 (2,32)	6,41 (0,13)	0,42 (0,14)	313	6,19 (3,38)	6,17 (0,13)	0,17 (0,14)	0,26 [-0,14; 0,66] p=0,2019	0,10 [-0,06; 0,26]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline										
< 40 Jahre	295	5,67 (3,06)	5,81 (0,12)	0,23 (0,13)	279	5,52 (2,30)	5,69 (0,12)	0,11 (0,13)	0,13 [-0,23; 0,49] p=0,4920	0,06 [-0,11; 0,22]
≥ 40 Jahre	178	6,18 (2,46)	6,78 (0,18)	0,52 (0,19)	192	6,39 (3,67)	6,71 (0,17)	0,44 (0,19)	0,08 [-0,44; 0,60] p=0,7595	0,03 [-0,17; 0,24]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Geographische Region										
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	201	5,97 (2,92)	6,34 (0,18)	0,49 (0,20)	206	5,84 (2,49)	6,01 (0,18)	0,12 (0,20)	0,37 [-0,18; 0,92] p=0,1895	0,13 [-0,07; 0,32]
EU-Länder und Großbritannien	241	5,78 (2,93)	6,04 (0,12)	0,24 (0,13)	232	5,84 (3,40)	6,18 (0,12)	0,39 (0,14)	-0,15 [-0,52; 0,22] p=0,4248	-0,07 [-0,25; 0,11]
Nordamerika	21	5,67 (1,85)	5,62 (0,24)	0,06 (0,26)	20	5,71 (1,93)	5,68 (0,25)	0,14 (0,27)	-0,09 [-0,84; 0,66] p=0,8150	-0,07 [-0,69; 0,54]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Andere Länder	10	6,44 (1,75)	7,79 (0,36)	1,03 (0,41)	13	6,78 (1,85)	6,91 (0,31)	0,16 (0,33)	0,87 [-0,16; 1,90] p=0,0967	0,68 [-0,17; 1,53]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	404	5,38 (1,78)	5,55 (0,06)	0,18 (0,07)	398	5,38 (1,81)	5,51 (0,06)	0,14 (0,07)	0,04 [-0,14; 0,23] p=0,6336	0,03 [-0,10; 0,17]
> 3,5	69	8,32 (5,09)	9,70 (0,54)	1,40 (0,60)	73	8,26 (5,38)	9,29 (0,53)	0,94 (0,58)	0,46 [-1,18; 2,11] p=0,5818	0,09 [-0,24; 0,42]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	403	5,36 (1,76)	5,55 (0,06)	0,19 (0,07)	399	5,39 (1,81)	5,53 (0,06)	0,17 (0,07)	0,02 [-0,17; 0,20] p=0,8603	0,01 [-0,13; 0,15]
> 3,5	70	8,38 (5,07)	9,71 (0,54)	1,38 (0,60)	72	8,34 (5,43)	9,19 (0,53)	0,79 (0,59)	0,58 [-1,06; 2,23] p=0,4862	0,12 [-0,21; 0,45]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose										
Ja	198	6,08 (2,84)	6,36 (0,15)	0,16 (0,17)	200	6,25 (3,23)	6,39 (0,15)	0,20 (0,17)	-0,04 [-0,45; 0,36] p=0,8448	-0,02 [-0,21; 0,18]
Nein	275	5,70 (2,85)	5,83 (0,22)	0,20 (0,27)	271	5,57 (2,68)	5,66 (0,22)	0,00 (0,27)	0,20 [-0,23; 0,63] p=0,3663	0,04 [-0,12; 0,21]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)										
Ja	183	6,27 (3,59)	6,54 (0,15)	0,22 (0,17)	182	6,32 (3,41)	6,70 (0,15)	0,38 (0,17)	-0,16 [-0,62; 0,31] p=0,5094	-0,07 [-0,27; 0,14]
Nein	290	5,60 (2,20)	5,95 (0,13)	0,42 (0,14)	289	5,57 (2,57)	5,70 (0,13)	0,15 (0,14)	0,28 [-0,12; 0,67] p=0,1677	0,12 [-0,05; 0,28]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)										
Ja	173	6,13 (2,85)	6,61 (0,21)	0,43 (0,25)	173	6,26 (3,40)	6,67 (0,21)	0,50 (0,25)	-0,07 [-0,52; 0,37] p=0,7560	-0,02 [-0,23; 0,19]
Nein	300	5,70 (2,84)	5,97 (0,18)	0,35 (0,21)	298	5,63 (2,62)	5,79 (0,18)	0,14 (0,21)	0,20 [-0,20; 0,61] p=0,3197	0,06 [-0,10; 0,22]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	363	5,89 (3,03)	6,20 (0,11)	0,33 (0,12)	357	5,88 (2,87)	6,17 (0,11)	0,30 (0,12)	0,03 [-0,30; 0,35] p=0,8671	0,01 [-0,13; 0,16]
≥ 2	110	5,77 (2,13)	6,13 (0,24)	0,39 (0,27)	114	5,83 (3,18)	5,85 (0,24)	0,08 (0,27)	0,31 [-0,42; 1,04] p=0,4060	0,11 [-0,15; 0,37]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline										
Ja	193	5,72 (2,94)	5,78 (0,11)	0,12 (0,12)	209	5,63 (2,18)	5,95 (0,11)	0,29 (0,12)	-0,17 [-0,50; 0,15] p=0,2953	-0,10 [-0,30; 0,09]
Nein	280	5,96 (2,79)	6,48 (0,15)	0,52 (0,17)	260	6,05 (3,46)	6,22 (0,16)	0,24 (0,17)	0,28 [-0,19; 0,75] p=0,2403	0,10 [-0,07; 0,27]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	167	6,14 (2,85)	6,47 (0,17)	0,33 (0,18)	160	6,12 (2,72)	6,52 (0,17)	0,38 (0,19)	-0,06 [-0,52; 0,41] p=0,8135	-0,02 [-0,24; 0,19]
Nein	306	5,71 (2,84)	6,01 (0,14)	0,33 (0,16)	311	5,73 (3,06)	5,85 (0,14)	0,15 (0,16)	0,18 [-0,21; 0,57] p=0,3576	0,07 [-0,09; 0,22]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose										
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	461	5,77 (2,75)	5,97 (0,09)	0,26 (0,10)	460	5,73 (2,39)	5,93 (0,09)	0,20 (0,10)	0,05 [-0,21; 0,32] p=0,6991	0,03 [-0,10; 0,15]
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	12	9,44 (4,14)	14,05 (1,84)	3,42 (2,01)	11	11,41 (10,06)	12,48 (1,95)	1,91 (2,11)	1,51 [-4,40; 7,42] p=0,6105	0,21 [-0,61; 1,03]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	282	5,95 (2,70)	6,33 (0,14)	0,38 (0,15)	277	5,97 (3,07)	6,05 (0,14)	0,09 (0,15)	0,29 [-0,13; 0,72] p=0,1758	0,11 [-0,05; 0,28]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	191	5,74 (3,05)	6,00 (0,14)	0,31 (0,15)	194	5,73 (2,77)	6,18 (0,14)	0,50 (0,15)	-0,19 [-0,60; 0,22] p=0,3689	-0,09 [-0,29; 0,11]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges'g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD > 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (*Least Square Mean*); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Tabelle 4-24 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**				**Teriflunomid**				**Ponesimod vs. Teriflunomid**	
Subgruppe	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95 %-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	204	5,95 (3,61)	5,71 (0,07)	0,15 (0,09)	194	5,25 (1,70)	5,77 (0,07)	0,24 (0,09)	-0,09 [-0,33; 0,16] p=0,4945	-0,07 [-0,26; 0,13]
Weiblich	363	5,81 (2,32)	6,14 (0,09)	0,16 (0,11)	372	6,19 (3,38)	6,07 (0,09)	0,07 (0,11)	0,09 [-0,21; 0,39] p=0,5565	0,04 [-0,10; 0,19]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Alter zu Baseline										
< 40 Jahre	349	5,67 (3,06)	5,64 (0,06)	0,06 (0,08)	342	5,52 (2,30)	5,61 (0,07)	0,03 (0,08)	0,04 [-0,19; 0,26] p=0,7591	0,02 [-0,13; 0,17]
≥ 40 Jahre	218	6,18 (2,46)	6,51 (0,12)	0,28 (0,15)	224	6,39 (3,67)	6,54 (0,12)	0,31 (0,14)	-0,03 [-0,43; 0,38] p=0,9009	-0,01 [-0,20; 0,17]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Geographische Region										
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	233	5,97 (2,92)	6,03 (0,12)	0,18 (0,15)	239	5,84 (2,49)	5,83 (0,12)	-0,07 (0,15)	0,25 [-0,17; 0,67] p=0,2438	0,11 [-0,07; 0,29]
EU-Länder und Großbritannien	289	5,78 (2,93)	5,92 (0,07)	0,13 (0,08)	284	5,84 (3,40)	6,13 (0,07)	0,39 (0,08)	-0,25 [-0,48; -0,03] p=0,0299	-0,18 [-0,34; -0,01]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Nordamerika	32	5,67 (1,85)	5,62 (0,13)	0,06 (0,17)	24	5,71 (1,93)	5,34 (0,15)	-0,27 (0,19)	0,33 [-0,17; 0,84] p=0,1947	0,35 [-0,18; 0,88]
Andere Länder	13	6,44 (1,75)	6,93 (0,23)	0,18 (0,28)	19	6,78 (1,85)	6,75 (0,17)	-0,02 (0,21)	0,20 [-0,51; 0,91] p=0,5749	0,20 [-0,51; 0,91]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	473	5,38 (1,78)	5,41 (0,04)	0,04 (0,04)	471	5,38 (1,81)	5,46 (0,04)	0,10 (0,04)	-0,07 [-0,19; 0,06] p=0,2813	-0,07 [-0,20; 0,06]
> 3,5	94	8,32 (5,09)	9,03 (0,33)	0,81 (0,42)	95	8,26 (5,38)	8,79 (0,32)	0,47 (0,40)	0,34 [-0,80; 1,49] p=0,5553	0,09 [-0,20; 0,37]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	472	5,36 (1,76)	5,41 (0,04)	0,04 (0,04)	474	5,39 (1,81)	5,47 (0,04)	0,13 (0,04)	-0,08 [-0,21; 0,04] p=0,1861	-0,08 [-0,21; 0,04]
> 3,5	95	8,38 (5,07)	9,07 (0,33)	0,80 (0,42)	92	8,34 (5,43)	8,77 (0,33)	0,39 (0,41)	0,40 [-0,75; 1,55] p=0,4897	0,10 [-0,19; 0,39]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose										
Ja	243	6,08 (2,84)	6,09 (0,10)	-0,11 (0,13)	245	6,25 (3,23)	6,23 (0,10)	0,06 (0,13)	-0,17 [-0,44; 0,10] p=0,2216	-0,09 [-0,26; 0,09]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Nein	324	5,70 (2,85)	5,65 (0,19)	0,04 (0,24)	321	5,57 (2,68)	5,58 (0,19)	-0,06 (0,24)	0,10 [-0,21; 0,41] p=0,5307	0,02 [-0,13; 0,18]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)										
Ja	224	6,27 (3,59)	6,33 (0,09)	0,00 (0,11)	223	6,32 (3,41)	6,53 (0,09)	0,24 (0,10)	-0,24 [-0,54; 0,05] p=0,1004	-0,15 [-0,34; 0,03]
Nein	343	5,60 (2,20)	5,74 (0,09)	0,22 (0,11)	343	5,57 (2,57)	5,62 (0,09)	0,07 (0,11)	0,15 [-0,14; 0,45] p=0,3024	0,08 [-0,07; 0,23]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)										
Ja	213	6,13 (2,85)	6,29 (0,18)	0,11 (0,22)	211	6,26 (3,40)	6,51 (0,18)	0,37 (0,22)	-0,27 [-0,57; 0,04] p=0,0840	-0,08 [-0,27; 0,11]
Nein	354	5,70 (2,84)	5,82 (0,14)	0,20 (0,18)	355	5,63 (2,62)	5,71 (0,14)	0,06 (0,18)	0,14 [-0,15; 0,43] p=0,3522	0,04 [-0,11; 0,19]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	436	5,89 (3,03)	5,95 (0,07)	0,08 (0,09)	419	5,88 (2,87)	6,01 (0,07)	0,16 (0,09)	-0,08 [-0,32; 0,15] p=0,5020	-0,05 [-0,18; 0,09]
≥ 2	131	5,77 (2,13)	6,05 (0,14)	0,33 (0,18)	147	5,83 (3,18)	5,87 (0,14)	0,10 (0,18)	0,23 [-0,24; 0,70] p=0,3378	0,11 [-0,13; 0,34]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline										
Ja	226	5,72 (2,94)	5,68 (0,06)	-0,01 (0,08)	256	5,63 (2,18)	5,76 (0,06)	0,10 (0,07)	-0,11 [-0,32; 0,10] p=0,2958	-0,09 [-0,27; 0,09]
Nein	341	5,96 (2,79)	6,19 (0,10)	0,26 (0,12)	308	6,05 (3,46)	6,16 (0,10)	0,20 (0,13)	0,05 [-0,29; 0,39] p=0,7589	0,02 [-0,13; 0,18]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	202	6,14 (2,85)	6,15 (0,11)	0,00 (0,14)	200	6,12 (2,72)	6,35 (0,11)	0,25 (0,14)	-0,25 [-0,57; 0,07] p=0,1202	-0,13 [-0,32; 0,07]
Nein	365	5,71 (2,84)	5,86 (0,10)	0,19 (0,13)	366	5,73 (3,06)	5,76 (0,10)	0,06 (0,12)	0,13 [-0,15; 0,40] p=0,3765	0,05 [-0,09; 0,20]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose										
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	552	5,77 (2,75)	5,81 (0,05)	0,09 (0,06)	552	5,73 (2,39)	5,85 (0,05)	0,13 (0,06)	-0,04 [-0,21; 0,13] p=0,6398	-0,03 [-0,15; 0,09]
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	15	9,44 (4,14)	12,23 (1,36)	1,99 (1,70)	14	11,41 (10,06)	11,11 (1,46)	0,66 (1,77)	1,33 [-3,74; 6,41] p=0,5947	0,20 [-0,53; 0,93]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im T25FW (Komponente des MSFC Z-Score) über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	336	5,95 (2,70)	6,08 (0,09)	0,14 (0,12)	328	5,97 (3,07)	5,99 (0,09)	0,03 (0,12)	0,12 [-0,21; 0,44] p=0,4746	0,06 [-0,10; 0,21]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	231	5,74 (3,05)	5,82 (0,07)	0,15 (0,09)	238	5,73 (2,77)	5,99 (0,07)	0,35 (0,09)	-0,20 [-0,43; 0,04] p=0,1009	-0,15 [-0,33; 0,03]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges'g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD > 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (*Least Square Mean*); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Subgruppenanalysen – SDMT

Tabelle 4-25 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	162	52,78 (16,80)	54,76 (0,55)	1,24 (0,60)	158	53,66 (16,92)	54,31 (0,55)	0,69 (0,60)	0,55 [-1,12; 2,21] p=0,5188	0,07 [-0,15; 0,29]
Weiblich	310	56,49 (16,87)	56,62 (0,40)	1,46 (0,44)	315	53,68 (16,21)	56,61 (0,40)	1,35 (0,44)	0,11 [-1,10; 1,32] p=0,8594	0,01 [-0,14; 0,17]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline										
< 40 Jahre	294	57,04 (16,66)	58,79 (0,43)	1,93 (0,47)	280	56,20 (15,59)	58,45 (0,44)	1,54 (0,48)	0,40 [-0,90; 1,69] p=0,5493	0,05 [-0,11; 0,21]
≥ 40 Jahre	178	52,14 (16,95)	51,35 (0,49)	0,29 (0,54)	193	49,81 (16,99)	51,96 (0,47)	0,76 (0,52)	-0,47 [-1,94; 0,99] p=0,5290	-0,07 [-0,27; 0,14]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; Subgruppe: Geographische Region										
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	201	51,94 (12,75)	53,85 (0,48)	1,72 (0,53)	206	52,10 (13,19)	54,45 (0,47)	2,30 (0,52)	-0,58 [-2,02; 0,86] p=0,4308	-0,08 [-0,27; 0,12]
EU-Länder und Großbritannien	241	57,77 (19,56)	57,62 (0,44)	0,81 (0,49)	234	55,17 (18,88)	56,69 (0,45)	-0,25 (0,49)	1,06 [-0,29; 2,41] p=0,1245	0,14 [-0,04; 0,32]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Nordamerika	20	57,38 (15,80)	59,40 (1,83)	2,96 (1,95)	20	54,83 (14,45)	63,06 (1,91)	6,64 (2,08)	-3,68 [-9,35; 2,00] p=0,2019	-0,40 [-1,03; 0,23]
Andere Länder	10	49,62 (11,69)	49,10 (2,79)	-0,38 (3,04)	13	49,58 (15,05)	52,10 (2,33)	2,65 (2,49)	-3,03 [-10,70; 4,66] p=0,4355	-0,32 [-1,15; 0,52]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	402	57,51 (16,20)	58,16 (0,35)	1,56 (0,38)	399	55,53 (15,97)	57,91 (0,35)	1,20 (0,39)	0,36 [-0,69; 1,41] p=0,5019	0,05 [-0,09; 0,18]
> 3,5	70	43,20 (15,50)	43,72 (0,87)	-0,26 (0,95)	74	44,46 (15,75)	45,10 (0,84)	1,04 (0,91)	-1,31 [-3,90; 1,29] p=0,3229	-0,16 [-0,49; 0,16]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	401	57,60 (16,16)	58,21 (0,35)	1,55 (0,38)	400	55,52 (15,95)	58,00 (0,35)	1,23 (0,38)	0,32 [-0,74; 1,37] p=0,5558	0,04 [-0,10; 0,18]
> 3,5	71	42,89 (15,36)	43,38 (0,86)	-0,22 (0,95)	73	44,14 (15,72)	44,45 (0,85)	0,77 (0,92)	-0,99 [-3,60; 1,60] p=0,4522	-0,13 [-0,45; 0,20]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose										
Ja	197	53,80 (17,08)	53,27 (0,54)	0,50 (0,61)	201	51,47 (16,15)	54,22 (0,54)	1,31 (0,60)	-0,81 [-2,26; 0,63] p=0,2710	-0,09 [-0,29; 0,10]
Nein	275	56,17 (16,76)	57,75 (0,71)	1,80 (0,86)	272	55,35 (16,49)	56,99 (0,71)	1,00 (0,86)	0,81 [-0,51; 2,13] p=0,2301	0,06 [-0,11; 0,23]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)										
Ja	181	54,03 (17,08)	53,17 (0,52)	0,83 (0,56)	183	50,58 (15,59)	54,22 (0,51)	1,66 (0,56)	-0,82 [-2,39; 0,74] p=0,2997	-0,11 [-0,31; 0,10]
Nein	291	55,90 (16,81)	57,71 (0,41)	1,68 (0,45)	290	55,68 (16,70)	57,01 (0,41)	0,97 (0,45)	0,72 [-0,54; 1,98] p=0,2630	0,09 [-0,07; 0,26]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)										
Ja	172	54,02 (17,12)	53,54 (0,82)	1,09 (0,98)	174	50,75 (15,85)	54,36 (0,81)	1,72 (0,97)	-0,64 [-2,22; 0,95] p=0,4327	-0,05 [-0,26; 0,16]
Nein	300	55,84 (16,80)	57,20 (0,57)	1,34 (0,67)	299	55,41 (16,57)	56,66 (0,57)	0,76 (0,67)	0,58 [-0,66; 1,82] p=0,3591	0,05 [-0,11; 0,21]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	362	54,86 (16,99)	55,54 (0,38)	1,16 (0,41)	359	53,60 (16,86)	56,27 (0,38)	1,77 (0,41)	-0,61 [-1,76; 0,53] p=0,2957	-0,08 [-0,22; 0,07]
≥ 2	110	56,16 (16,74)	56,95 (0,64)	1,68 (0,70)	114	53,88 (15,26)	54,70 (0,63)	-0,61 (0,69)	2,29 [0,41; 4,16] p=0,0169	0,31 [0,05; 0,57]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline										
Ja	193	54,84 (16,04)	55,73 (0,54)	1,31 (0,58)	210	53,73 (16,70)	55,58 (0,51)	1,10 (0,55)	0,21 [-1,33; 1,75] p=0,7909	0,03 [-0,17; 0,22]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Nein	279	55,37 (17,50)	55,98 (0,40)	1,26 (0,45)	261	53,55 (16,25)	56,24 (0,42)	1,41 (0,46)	-0,15 [-1,40; 1,11] p=0,8162	-0,02 [-0,19; 0,15]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	166	52,99 (16,05)	52,55 (0,58)	0,95 (0,65)	161	49,97 (16,37)	52,87 (0,58)	1,12 (0,65)	-0,17 [-1,77; 1,43] p=0,8337	-0,02 [-0,24; 0,20]
Nein	306	56,36 (17,30)	57,41 (0,46)	1,17 (0,52)	312	55,70 (16,15)	57,22 (0,45)	0,90 (0,51)	0,27 [-0,97; 1,50] p=0,6735	0,03 [-0,13; 0,19]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose										
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	460	55,59 (16,84)	56,08 (0,33)	1,34 (0,36)	461	53,52 (16,17)	56,13 (0,33)	1,28 (0,36)	0,06 [-0,93; 1,06] p=0,8988	0,01 [-0,12; 0,14]
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	12	39,20 (11,85)	50,50 (1,77)	1,54 (1,98)	12	59,57 (25,09)	46,11 (1,86)	-2,88 (2,07)	4,42 [-1,55; 10,38] p=0,1433	0,61 [-0,21; 1,43]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score zu Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	281	54,00 (15,60)	55,08 (0,42)	1,50 (0,46)	278	52,81 (15,98)	56,32 (0,42)	2,71 (0,46)	-1,21 [-2,48; 0,06] p=0,0613	-0,16 [-0,32; 0,01]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	191	56,85 (18,60)	57,02 (0,51)	0,98 (0,56)	195	54,86 (17,03)	55,30 (0,50)	-0,92 (0,55)	1,90 [0,39; 3,42] p=0,0140	0,25 [0,05; 0,45]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges'g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD < 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (*Least Square Mean*); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Tabelle 4-26 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**				**Teriflunomid**				**Ponesimod vs. Teriflunomid**	
Subgruppe	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95 %-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	203	52,78 (16,80)	54,07 (0,38)	0,67 (0,47)	194	53,66 (16,92)	53,86 (0,38)	0,41 (0,47)	0,26 [-1,04; 1,56] p=0,6955	0,04 [-0,16; 0,24]
Weiblich	363	56,49 (16,87)	56,10 (0,28)	1,13 (0,35)	372	53,68 (16,21)	55,47 (0,28)	0,33 (0,34)	0,80 [-0,15; 1,76] p=0,0978	0,12 [-0,02; 0,27]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Alter zu Baseline										
< 40 Jahre	349	57,04 (16,66)	57,88 (0,30)	1,23 (0,37)	342	56,20 (15,59)	57,37 (0,30)	0,61 (0,38)	0,62 [-0,40; 1,64] p=0,2321	0,09 [-0,06; 0,24]
≥ 40 Jahre	217	52,14 (16,95)	51,37 (0,33)	0,39 (0,42)	224	49,81 (16,99)	51,18 (0,33)	0,12 (0,41)	0,27 [-0,88; 1,41] p=0,6493	0,04 [-0,14; 0,23]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Geographische Region										
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	233	51,94 (12,75)	53,36 (0,34)	1,46 (0,41)	239	52,10 (13,19)	53,27 (0,33)	1,34 (0,41)	0,12 [-1,01; 1,24] p=0,8356	0,02 [-0,16; 0,20]
EU-Länder und Großbritannien	288	57,77 (19,56)	57,03 (0,30)	0,30 (0,38)	284	55,17 (18,88)	56,35 (0,31)	-0,57 (0,38)	0,86 [-0,18; 1,91] p=0,1048	0,13 [-0,03; 0,30]
Nordamerika	32	57,38 (15,80)	57,41 (1,31)	1,17 (1,64)	24	54,83 (14,45)	59,03 (1,48)	3,32 (1,83)	-2,15 [-7,08; 2,77] p=0,3850	-0,23 [-0,76; 0,30]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Andere Länder	13	49,62 (11,69)	50,86 (1,88)	2,12 (2,37)	19	49,58 (15,05)	49,44 (1,44)	0,14 (1,80)	1,98 [-3,94; 7,89] p=0,5003	0,24 [-0,47; 0,94]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	473	57,51 (16,20)	57,51 (0,24)	1,11 (0,30)	471	55,53 (15,97)	56,88 (0,24)	0,30 (0,30)	0,81 [-0,02; 1,64] p=0,0562	0,12 [-0,01; 0,25]
> 3,5	93	43,20 (15,50)	43,73 (0,58)	-0,33 (0,73)	95	44,46 (15,75)	44,59 (0,56)	0,76 (0,70)	-1,09 [-3,10; 0,92] p=0,2853	-0,16 [-0,44; 0,13]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	472	57,60 (16,16)	57,56 (0,24)	1,09 (0,30)	474	55,52 (15,95)	56,94 (0,24)	0,30 (0,30)	0,78 [-0,04; 1,61] p=0,0637	0,12 [-0,01; 0,25]
> 3,5	94	42,89 (15,36)	43,39 (0,58)	-0,27 (0,73)	92	44,14 (15,72)	44,14 (0,57)	0,68 (0,71)	-0,94 [-2,95; 1,07] p=0,3567	-0,14 [-0,42; 0,15]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose										
Ja	242	53,80 (17,08)	52,96 (0,41)	0,29 (0,51)	245	51,47 (16,15)	52,86 (0,40)	0,14 (0,50)	0,15 [-0,95; 1,26] p=0,7861	0,02 [-0,16; 0,20]
Nein	324	56,17 (16,76)	56,99 (0,64)	1,25 (0,81)	321	55,35 (16,49)	56,36 (0,64)	0,48 (0,81)	0,78 [-0,28; 1,83] p=0,1486	0,05 [-0,10; 0,21]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)										
Ja	224	54,03 (17,08)	53,09 (0,34)	0,86 (0,43)	223	50,58 (15,59)	52,79 (0,34)	0,44 (0,42)	0,42 [-0,77; 1,61] p=0,4900	0,07 [-0,12; 0,25]
Nein	342	55,90 (16,81)	56,84 (0,29)	1,02 (0,36)	343	55,68 (16,70)	56,36 (0,29)	0,43 (0,36)	0,59 [-0,41; 1,60] p=0,2475	0,09 [-0,06; 0,24]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)										
Ja	212	54,02 (17,12)	53,19 (0,72)	0,86 (0,91)	211	50,75 (15,85)	52,86 (0,72)	0,41 (0,91)	0,45 [-0,78; 1,68] p=0,4718	0,03 [-0,16; 0,23]
Nein	354	55,84 (16,80)	56,51 (0,49)	0,83 (0,61)	355	55,41 (16,57)	56,05 (0,49)	0,26 (0,61)	0,57 [-0,41; 1,55] p=0,2528	0,05 [-0,10; 0,20]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	435	54,86 (16,99)	55,00 (0,26)	0,74 (0,33)	419	53,60 (16,86)	55,01 (0,27)	0,71 (0,33)	0,03 [-0,88; 0,93] p=0,9563	0,00 [-0,13; 0,14]
≥ 2	131	56,16 (16,74)	56,37 (0,44)	1,36 (0,54)	147	53,88 (15,26)	54,74 (0,43)	-0,61 (0,53)	1,98 [0,56; 3,40] p=0,0065	0,31 [0,08; 0,55]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline										
Ja	226	54,84 (16,04)	55,37 (0,38)	1,17 (0,47)	256	53,73 (16,70)	54,70 (0,36)	0,34 (0,44)	0,83 [-0,40; 2,05] p=0,1840	0,12 [-0,06; 0,30]
Nein	340	55,37 (17,50)	55,28 (0,27)	0,68 (0,34)	308	53,55 (16,25)	55,18 (0,28)	0,54 (0,36)	0,14 [-0,83; 1,11] p=0,7765	0,02 [-0,13; 0,18]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	202	52,99 (16,05)	52,32 (0,43)	0,92 (0,53)	200	49,97 (16,37)	51,69 (0,43)	0,14 (0,53)	0,78 [-0,45; 2,01] p=0,2136	0,10 [-0,09; 0,30]
Nein	364	56,36 (17,30)	56,67 (0,35)	0,57 (0,44)	366	55,70 (16,15)	56,38 (0,35)	0,19 (0,43)	0,38 [-0,60; 1,35] p=0,4503	0,04 [-0,10; 0,19]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose										
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	551	55,59 (16,84)	55,53 (0,23)	0,96 (0,28)	552	53,52 (16,17)	55,10 (0,23)	0,41 (0,28)	0,55 [-0,23; 1,32] p=0,1687	0,08 [-0,04; 0,20]
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	15	39,20 (11,85)	49,35 (1,29)	0,69 (1,61)	14	59,57 (25,09)	48,26 (1,37)	-0,86 (1,69)	1,55 [-3,51; 6,62] p=0,5348	0,24 [-0,49; 0,97]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im SDMT-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	336	54,00 (15,60)	54,59 (0,29)	1,21 (0,37)	328	52,81 (15,98)	54,90 (0,30)	1,61 (0,37)	-0,40 [-1,40; 0,61] p=0,4395	-0,06 [-0,21; 0,09]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	230	56,85 (18,60)	56,37 (0,34)	0,42 (0,43)	238	54,86 (17,03)	55,03 (0,34)	-1,28 (0,42)	1,70 [0,54; 2,86] p=0,0042	0,26 [0,08; 0,44]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges'g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD < 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (*Least Square Mean*); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Subgruppenanalysen – PGI–S

Tabelle 4-27 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**				**Teriflunomid**				**Ponesimod vs. Teriflunomid**	
Subgruppe	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95 %-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	148	3,11 (2,32)	3,26 (0,17)	0,37 (0,18)	140	3,02 (2,28)	3,48 (0,18)	0,56 (0,19)	-0,19 [-0,66; 0,29] p=0,4386	-0,08 [-0,31; 0,15]
Weiblich	276	3,25 (2,42)	3,80 (0,13)	0,56 (0,14)	286	3,37 (2,34)	3,92 (0,13)	0,65 (0,14)	-0,09 [-0,44; 0,26] p=0,6052	-0,04 [-0,20; 0,13]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline										
< 40 Jahre	268	3,19 (2,38)	3,38 (0,13)	0,40 (0,14)	269	3,02 (2,28)	3,41 (0,14)	0,38 (0,15)	0,02 [-0,33; 0,37] p=0,9150	0,01 [-0,16; 0,18]
≥ 40 Jahre	156	3,22 (2,39)	4,03 (0,17)	0,66 (0,18)	157	3,62 (2,35)	4,42 (0,16)	1,05 (0,17)	-0,40 [-0,86; 0,07] p=0,0921	-0,18 [-0,40; 0,04]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108; Subgruppe: Geographische Region										
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	196	3,14 (2,38)	3,43 (0,15)	0,46 (0,15)	204	3,00 (2,19)	3,63 (0,15)	0,53 (0,15)	-0,08 [-0,47; 0,32] p=0,7018	-0,04 [-0,23; 0,16]
EU-Länder und Großbritannien	206	3,14 (2,41)	3,78 (0,15)	0,67 (0,17)	190	3,28 (2,40)	3,89 (0,16)	0,80 (0,17)	-0,13 [-0,56; 0,29] p=0,5339	-0,06 [-0,25; 0,14]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Nordamerika	16	3,79 (2,32)	3,50 (0,54)	-0,44 (0,59)	17	4,30 (2,32)	3,94 (0,53)	0,21 (0,60)	-0,65 [-2,21; 0,91] p=0,4103	-0,26 [-0,95; 0,42]
Andere Länder	6	4,40 (1,78)	4,07 (0,83)	-0,40 (0,89)	15	4,83 (1,85)	4,35 (0,59)	-0,16 (0,62)	-0,24 [-2,28; 1,80] p=0,8137	-0,10 [-1,05; 0,85]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	358	2,93 (2,34)	3,05 (0,11)	0,15 (0,11)	355	2,99 (2,28)	3,20 (0,11)	0,29 (0,11)	-0,14 [-0,45; 0,16] p=0,3560	-0,07 [-0,21; 0,08]
> 3,5	66	4,54 (2,17)	4,83 (0,26)	0,29 (0,26)	71	4,52 (2,08)	5,19 (0,25)	0,48 (0,26)	-0,18 [-0,92; 0,55] p=0,6280	-0,08 [-0,42; 0,25]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	358	2,93 (2,35)	n.b. (n.b.)	0,31 (0,30)	357	2,98 (2,28)	n.b. (n.b.)	0,47 (0,30)	-0,16 [-0,47; 0,14] p=0,2975	-0,03 [-0,17; 0,12]
> 3,5	66	4,53 (2,13)	4,96 (0,37)	0,49 (0,43)	69	4,60 (2,08)	5,20 (0,36)	0,60 (0,42)	-0,11 [-0,84; 0,62] p=0,7658	-0,03 [-0,37; 0,31]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose										
Ja	175	3,63 (2,24)	3,96 (0,17)	0,48 (0,19)	176	3,65 (2,28)	4,06 (0,17)	0,50 (0,19)	-0,02 [-0,47; 0,43] p=0,9244	-0,01 [-0,22; 0,20]
Nein	249	2,88 (2,44)	3,44 (0,20)	0,61 (0,24)	250	2,95 (2,31)	3,65 (0,20)	0,80 (0,24)	-0,19 [-0,56; 0,17] p=0,2958	-0,05 [-0,23; 0,12]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)										
Ja	158	3,66 (2,20)	4,00 (0,17)	0,45 (0,18)	159	3,68 (2,24)	3,95 (0,17)	0,33 (0,18)	0,13 [-0,36; 0,61] p=0,6094	0,05 [-0,17; 0,28]
Nein	266	2,91 (2,45)	3,37 (0,13)	0,47 (0,14)	267	2,98 (2,33)	3,64 (0,13)	0,74 (0,14)	-0,27 [-0,61; 0,08] p=0,1354	-0,11 [-0,28; 0,06]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)										
Ja	150	3,77 (2,24)	3,90 (0,24)	0,34 (0,28)	150	3,67 (2,27)	3,92 (0,24)	0,27 (0,29)	0,08 [-0,41; 0,57] p=0,7564	0,02 [-0,20; 0,25]
Nein	274	2,87 (2,41)	3,39 (0,16)	0,54 (0,18)	276	3,01 (2,32)	3,62 (0,16)	0,77 (0,19)	-0,23 [-0,57; 0,12] p=0,1954	-0,07 [-0,24; 0,09]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	324	3,11 (2,38)	3,49 (0,12)	0,43 (0,13)	319	3,28 (2,39)	3,67 (0,12)	0,54 (0,13)	-0,12 [-0,44; 0,21] p=0,4860	-0,05 [-0,20; 0,10]
≥ 2	100	3,50 (2,37)	4,00 (0,21)	0,69 (0,23)	107	3,17 (2,11)	4,01 (0,21)	0,75 (0,22)	-0,06 [-0,62; 0,50] p=0,8279	-0,03 [-0,30; 0,24]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline										
Ja	177	2,85 (2,25)	3,43 (0,16)	0,44 (0,17)	188	3,14 (2,33)	3,58 (0,15)	0,68 (0,17)	-0,24 [-0,67; 0,18] p=0,2554	-0,11 [-0,31; 0,10]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Nein	247	3,45 (2,44)	3,75 (0,14)	0,52 (0,15)	236	3,35 (2,32)	3,92 (0,14)	0,56 (0,15)	-0,03 [-0,41; 0,35] p=0,8613	-0,01 [-0,19; 0,16]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	140	3,75 (2,28)	4,05 (0,19)	0,41 (0,20)	138	3,57 (2,18)	4,12 (0,19)	0,40 (0,20)	0,01 [-0,50; 0,51] p=0,9824	0,00 [-0,23; 0,24]
Nein	284	2,91 (2,39)	3,49 (0,14)	0,67 (0,15)	288	3,08 (2,38)	3,69 (0,14)	0,85 (0,15)	-0,18 [-0,52; 0,17] p=0,3110	-0,07 [-0,23; 0,10]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose										
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	413	3,17 (2,39)	3,56 (0,11)	0,49 (0,12)	415	3,19 (2,28)	3,72 (0,11)	0,62 (0,12)	-0,13 [-0,41; 0,16] p=0,3748	-0,06 [-0,19; 0,08]
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	11	4,43 (2,03)	4,82 (0,63)	-0,40 (0,66)	11	5,92 (2,50)	4,71 (0,69)	-0,44 (0,71)	0,03 [-1,88; 1,95] p=0,9717	0,01 [-0,82; 0,85]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score zu Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	263	3,15 (2,35)	3,41 (0,13)	0,35 (0,14)	262	3,16 (2,24)	3,65 (0,13)	0,57 (0,14)	-0,23 [-0,58; 0,12] p=0,2014	-0,10 [-0,27; 0,07]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	161	3,27 (2,44)	3,95 (0,17)	0,75 (0,18)	164	3,38 (2,44)	3,96 (0,17)	0,68 (0,19)	0,08 [-0,39; 0,54] p=0,7440	0,03 [-0,18; 0,25]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges'g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD < 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (*Least Square Mean*); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Tabelle 4-28 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**				**Teriflunomid**				**Ponesimod vs. Teriflunomid**	
Subgruppe	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95 %-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	188	3,11 (2,32)	3,36 (0,11)	0,42 (0,14)	179	3,02 (2,28)	3,44 (0,12)	0,49 (0,14)	-0,06 [-0,40; 0,27] p=0,7112	-0,03 [-0,24; 0,17]
Weiblich	332	3,25 (2,42)	3,56 (0,09)	0,28 (0,11)	340	3,37 (2,34)	3,72 (0,09)	0,49 (0,11)	-0,20 [-0,45; 0,04] p=0,1079	-0,10 [-0,25; 0,05]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Alter zu Baseline										
< 40 Jahre	323	3,19 (2,38)	3,35 (0,09)	0,29 (0,11)	320	3,02 (2,28)	3,42 (0,09)	0,38 (0,12)	-0,08 [-0,33; 0,17] p=0,5084	-0,04 [-0,20; 0,11]
≥ 40 Jahre	197	3,22 (2,39)	3,74 (0,10)	0,41 (0,13)	199	3,62 (2,35)	4,01 (0,10)	0,72 (0,13)	-0,31 [-0,63; 0,01] p=0,0579	-0,17 [-0,37; 0,03]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Geographische Region										
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	222	3,14 (2,38)	3,37 (0,10)	0,34 (0,12)	228	3,00 (2,19)	3,49 (0,10)	0,44 (0,12)	-0,10 [-0,38; 0,17] p=0,4670	-0,06 [-0,24; 0,13]
EU-Länder und Großbritannien	259	3,14 (2,41)	3,54 (0,10)	0,41 (0,14)	253	3,28 (2,40)	3,72 (0,11)	0,65 (0,14)	-0,23 [-0,54; 0,07] p=0,1299	-0,11 [-0,28; 0,07]
Nordamerika	29	3,79 (2,32)	3,89 (0,29)	-0,10 (0,38)	20	4,30 (2,32)	4,14 (0,33)	0,31 (0,42)	-0,41 [-1,36; 0,54] p=0,3922	-0,20 [-0,77; 0,37]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Andere Länder	10	4,40 (1,78)	4,60 (0,52)	0,11 (0,65)	18	4,83 (1,85)	4,10 (0,32)	-0,53 (0,40)	0,64 [-0,70; 1,97] p=0,3377	0,34 [-0,44; 1,12]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	431	2,93 (2,34)	2,94 (0,06)	0,00 (0,08)	431	2,99 (2,28)	3,09 (0,06)	0,19 (0,08)	-0,19 [-0,41; 0,02] p=0,0818	-0,12 [-0,25; 0,02]
> 3,5	89	4,54 (2,17)	4,71 (0,14)	0,13 (0,19)	88	4,52 (2,08)	4,82 (0,14)	0,17 (0,18)	-0,04 [-0,56; 0,47] p=0,8760	-0,02 [-0,32; 0,27]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	398	2,93 (2,35)	3,03 (0,23)	0,15 (0,30)	396	2,98 (2,28)	3,19 (0,23)	0,34 (0,29)	-0,19 [-0,49; 0,10] p=0,2033	-0,03 [-0,17; 0,11]
> 3,5	89	4,53 (2,13)	4,84 (0,31)	0,33 (0,39)	85	4,60 (2,08)	4,90 (0,30)	0,31 (0,38)	0,02 [-0,49; 0,53] p=0,9288	0,01 [-0,29; 0,30]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose										
Ja	221	3,63 (2,24)	3,83 (0,12)	0,25 (0,15)	220	3,65 (2,28)	3,99 (0,12)	0,42 (0,15)	-0,16 [-0,47; 0,14] p=0,2996	-0,07 [-0,26; 0,11]
Nein	299	2,88 (2,44)	3,35 (0,18)	0,49 (0,22)	299	2,95 (2,31)	3,46 (0,18)	0,64 (0,22)	-0,15 [-0,41; 0,11] p=0,2524	-0,04 [-0,20; 0,12]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)										
Ja	202	3,66 (2,20)	3,82 (0,11)	0,17 (0,14)	199	3,68 (2,24)	3,95 (0,10)	0,30 (0,13)	-0,13 [-0,46; 0,20] p=0,4400	-0,07 [-0,27; 0,13]
Nein	318	2,91 (2,45)	3,28 (0,09)	0,38 (0,11)	320	2,98 (2,33)	3,41 (0,09)	0,55 (0,12)	-0,17 [-0,42; 0,08] p=0,1856	-0,08 [-0,24; 0,07]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)										
Ja	193	3,77 (2,24)	3,75 (0,20)	0,08 (0,26)	187	3,67 (2,27)	3,92 (0,20)	0,25 (0,26)	-0,17 [-0,51; 0,17] p=0,3295	-0,05 [-0,25; 0,15]
Nein	327	2,87 (2,41)	3,29 (0,13)	0,43 (0,16)	332	3,01 (2,32)	3,41 (0,13)	0,58 (0,16)	-0,15 [-0,40; 0,10] p=0,2332	-0,05 [-0,20; 0,10]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	399	3,11 (2,38)	3,38 (0,08)	0,25 (0,10)	384	3,28 (2,39)	3,52 (0,08)	0,43 (0,10)	-0,18 [-0,41; 0,05] p=0,1312	-0,09 [-0,23; 0,05]
≥ 2	121	3,50 (2,37)	3,85 (0,14)	0,59 (0,17)	135	3,17 (2,11)	3,87 (0,13)	0,58 (0,16)	0,01 [-0,37; 0,39] p=0,9570	0,01 [-0,24; 0,25]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline										
Ja	214	2,85 (2,25)	3,34 (0,11)	0,34 (0,13)	232	3,14 (2,33)	3,45 (0,10)	0,56 (0,13)	-0,22 [-0,51; 0,07] p=0,1321	-0,12 [-0,30; 0,07]
Nein	306	3,45 (2,44)	3,62 (0,09)	0,33 (0,11)	285	3,35 (2,32)	3,77 (0,09)	0,43 (0,12)	-0,11 [-0,38; 0,17] p=0,4440	-0,05 [-0,21; 0,11]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	179	3,75 (2,28)	3,85 (0,13)	0,14 (0,16)	177	3,57 (2,18)	4,02 (0,12)	0,32 (0,15)	-0,18 [-0,53; 0,17] p=0,3140	-0,09 [-0,29; 0,12]
Nein	341	2,91 (2,39)	3,41 (0,10)	0,56 (0,12)	342	3,08 (2,38)	3,53 (0,10)	0,70 (0,13)	-0,15 [-0,39; 0,10] p=0,2401	-0,06 [-0,21; 0,09]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose										
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	506	3,17 (2,39)	3,43 (0,07)	0,31 (0,09)	507	3,19 (2,28)	3,56 (0,07)	0,48 (0,09)	-0,16 [-0,36; 0,04] p=0,1125	-0,08 [-0,20; 0,04]
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	14	4,43 (2,03)	5,10 (0,37)	-0,18 (0,49)	12	5,92 (2,50)	5,20 (0,39)	-0,11 (0,51)	-0,07 [-1,43; 1,30] p=0,9223	-0,04 [-0,81; 0,74]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im PGI-S-Score über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	312	3,15 (2,35)	3,35 (0,09)	0,25 (0,11)	307	3,16 (2,24)	3,49 (0,09)	0,41 (0,11)	-0,16 [-0,41; 0,09] p=0,2122	-0,08 [-0,24; 0,07]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	208	3,27 (2,44)	3,73 (0,11)	0,49 (0,14)	212	3,38 (2,44)	3,83 (0,11)	0,61 (0,14)	-0,12 [-0,44; 0,20] p=0,4710	-0,06 [-0,25; 0,13]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges'g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD < 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (*Least Square Mean*); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Subgruppenanalysen – FSIQ

Tabelle 4-29 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	47/204 (23,0 %)	45/194 (23,2 %)	0,99 [0,62; 1,58] p=0,9705	0,99 [0,69; 1,42] p=0,9704	-0,20 % [-8,40 %; 8,10 %] p=0,9704
Weiblich	74/363 (20,4 %)	94/372 (25,3 %)	0,76 [0,54; 1,07] p=0,1152	0,81 [0,62; 1,05] p=0,1164	-4,90 % [-10,90 %; 1,20 %] p=0,1140
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	67/349 (19,2 %)	87/342 (25,4 %)	0,70 [0,48; 1,00] p=0,0489	0,76 [0,57; 1,00] p=0,0500	-6,20 % [-12,40 %; 0,00 %] p=0,0483
≥ 40 Jahre	54/218 (24,8 %)	52/224 (23,2 %)	1,09 [0,70; 1,69] p=0,7019	1,07 [0,77; 1,49] p=0,7017	1,60 % [-6,40 %; 9,50 %] p=0,7017
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	52/233 (22,3 %)	60/239 (25,1 %)	0,86 [0,56; 1,31] p=0,4772	0,89 [0,64; 1,23] p=0,4773	-2,80 % [-10,50 %; 4,90 %] p=0,4763
EU-Länder und Großbritannien	64/289 (22,1 %)	69/284 (24,3 %)	0,89 [0,60; 1,31] p=0,5425	0,91 [0,68; 1,23] p=0,5423	-2,20 % [-9,10 %; 4,80 %] p=0,5421
Nordamerika	4/32 (12,5 %)	7/24 (29,2 %)	0,35 [0,09; 1,36] p=0,1237	0,43 [0,14; 1,30] p=0,1341	-16,70 % [-38,20 %; 4,80 %] p=0,1286
Andere Länder	1/13 (7,7 %)	3/19 (15,8 %)	0,44 [0,04; 4,82] p=0,5032	0,49 [0,06; 4,18] p=0,5122	-8,10 % [-30,00 %; 13,80 %] p=0,4682
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	94/473 (19,9 %)	116/471 (24,6 %)	0,76 [0,56; 1,03] p=0,0792	0,81 [0,64; 1,03] p=0,0800	-4,80 % [-10,10 %; 0,50 %] p=0,0786
> 3,5	27/94 (28,7 %)	23/95 (24,2 %)	1,26 [0,66; 2,41] p=0,4831	1,19 [0,74; 1,91] p=0,4829	4,50 % [-8,10 %; 17,10 %] p=0,4814

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	94/472 (19,9 %)	119/474 (25,1 %)	0,74 [0,55; 1,01] p=0,0561	0,79 [0,63; 1,01] p=0,0571	-5,20 % [-10,50 %; 0,10 %] p=0,0555
> 3,5	27/95 (28,4 %)	20/92 (21,7 %)	1,43 [0,73; 2,78] p=0,2936	1,31 [0,79; 2,16] p=0,2955	6,70 % [-5,70 %; 19,10 %] p=0,2902
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	54/243 (22,2 %)	63/245 (25,7 %)	0,82 [0,54; 1,25] p=0,3668	0,86 [0,63; 1,19] p=0,3672	-3,50 % [-11,10 %; 4,10 %] p=0,3658
Nein	67/324 (20,7 %)	76/321 (23,7 %)	0,84 [0,58; 1,22] p=0,3600	0,87 [0,65; 1,17] p=0,3602	-3,00 % [-9,40 %; 3,40 %] p=0,3594
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	53/224 (23,7 %)	56/223 (25,1 %)	0,92 [0,60; 1,42] p=0,7212	0,94 [0,68; 1,31] p=0,7209	-1,50 % [-9,40 %; 6,50 %] p=0,7208
Nein	68/343 (19,8 %)	83/343 (24,2 %)	0,78 [0,54; 1,11] p=0,1672	0,82 [0,62; 1,09] p=0,1682	-4,40 % [-10,60 %; 1,80 %] p=0,1663
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	46/213 (21,6 %)	56/211 (26,5 %)	0,76 [0,49; 1,19] p=0,2343	0,81 [0,58; 1,14] p=0,2352	-4,90 % [-13,10 %; 3,20 %] p=0,2331
Nein	75/354 (21,2 %)	83/355 (23,4 %)	0,88 [0,62; 1,25] p=0,4831	0,91 [0,69; 1,19] p=0,4831	-2,20 % [-8,30 %; 3,90 %] p=0,4826
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	91/436 (20,9 %)	105/419 (25,1 %)	0,79 [0,57; 1,09] p=0,1455	0,83 [0,65; 1,07] p=0,1461	-4,20 % [-9,80 %; 1,40 %] p=0,1453
≥ 2	30/131 (22,9 %)	34/147 (23,1 %)	0,99 [0,56; 1,73] p=0,9640	0,99 [0,64; 1,52] p=0,9640	-0,20 % [-10,10 %; 9,70 %] p=0,9640

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	46/226 (20,4 %)	60/256 (23,4 %)	0,83 [0,54; 1,29] p=0,4152	0,87 [0,62; 1,22] p=0,4160	-3,10 % [-10,50 %; 4,30 %] p=0,4129
Nein	75/341 (22,0 %)	78/308 (25,3 %)	0,83 [0,58; 1,20] p=0,3186	0,87 [0,66; 1,15] p=0,3184	-3,30 % [-9,90 %; 3,20 %] p=0,3190
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	40/202 (19,8 %)	49/200 (24,5 %)	0,76 [0,47; 1,22] p=0,2572	0,81 [0,56; 1,17] p=0,2582	-4,70 % [-12,80 %; 3,40 %] p=0,2561
Nein	81/365 (22,2 %)	90/366 (24,6 %)	0,88 [0,62; 1,23] p=0,4440	0,90 [0,69; 1,17] p=0,4441	-2,40 % [-8,50 %; 3,70 %] p=0,4435
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	117/552 (21,2 %)	136/552 (24,6 %)	0,82 [0,62; 1,09] p=0,1739	0,86 [0,69; 1,07] p=0,1744	-3,40 % [-8,40 %; 1,50 %] p=0,1733
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	4/15 (26,7 %)	3/14 (21,4 %)	1,33 [0,24; 7,41] p=0,7462	1,24 [0,34; 4,60] p=0,7431	5,20 % [-25,80 %; 36,30 %] p=0,7407
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	64/336 (19,0 %)	80/328 (24,4 %)	0,73 [0,50; 1,06] p=0,0951	0,78 [0,58; 1,04] p=0,0963	-5,30 % [-11,60 %; 0,90 %] p=0,0945
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	57/231 (24,7 %)	59/238 (24,8 %)	0,99 [0,65; 1,51] p=0,9771	0,99 [0,73; 1,36] p=0,9771	-0,10 % [-7,90 %; 7,70 %] p=0,9771

a:ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte <1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-30 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Teriflunomid Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Ponesimod vs. Teriflunomid OR [95 %-KI] p-Wert [b]	 RR [95 %-KI] p-Wert [b]	 RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	31/204 (15,2 %)	32/194 (16,5 %)	0,91 [0,53; 1,55] p=0,7231	0,92 [0,59; 1,45] p=0,7228	-1,30 % [-8,50 %; 5,90 %] p=0,7229
Weiblich	83/363 (22,9 %)	82/372 (22,0 %)	1,05 [0,74; 1,48] p=0,7896	1,04 [0,79; 1,36] p=0,7894	0,80 % [-5,20 %; 6,90 %] p=0,7895
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	77/349 (22,1 %)	68/342 (19,9 %)	1,14 [0,79; 1,65] p=0,4820	1,11 [0,83; 1,48] p=0,4821	2,20 % [-3,90 %; 8,20 %] p=0,4813
≥ 40 Jahre	37/218 (17,0 %)	46/224 (20,5 %)	0,79 [0,49; 1,28] p=0,3381	0,83 [0,56; 1,22] p=0,3389	-3,60 % [-10,80 %; 3,70 %] p=0,3366
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	54/233 (23,2 %)	51/239 (21,3 %)	1,11 [0,72; 1,72] p=0,6317	1,09 [0,78; 1,52] p=0,6315	1,80 % [-5,70 %; 9,30 %] p=0,6314
EU-Länder und Großbritannien	53/289 (18,3 %)	55/284 (19,4 %)	0,94 [0,61; 1,42] p=0,7535	0,95 [0,67; 1,33] p=0,7533	-1,00 % [-7,40 %; 5,40 %] p=0,7533
Nordamerika	2/32 (6,3 %)	2/24 (8,3 %)	0,73 [0,10; 5,62] p=0,7666	0,75 [0,11; 4,95] p=0,7651	-2,10 % [-16,00 %; 11,80 %] p=0,7686
Andere Länder	5/13 (38,5 %)	6/19 (31,6 %)	1,35 [0,31; 5,94] p=0,6919	1,22 [0,47; 3,16] p=0,6855	6,90 % [-26,80 %; 40,60 %] p=0,6890
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	97/473 (20,5 %)	89/471 (18,9 %)	1,11 [0,80; 1,53] p=0,5339	1,08 [0,84; 1,41] p=0,5339	1,60 % [-3,50 %; 6,70 %] p=0,5336
> 3,5	17/94 (18,1 %)	25/95 (26,3 %)	0,62 [0,31; 1,24] p=0,1747	0,69 [0,40; 1,19] p=0,1783	-8,20 % [-20,00 %; 3,60 %] p=0,1711
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	97/472 (20,6 %)	89/474 (18,8 %)	1,12 [0,81; 1,54] p=0,4926	1,09 [0,85; 1,42] p=0,4926	1,80 % [-3,30 %; 6,80 %] p=0,4922

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
> 3,5	17/95 (17,9 %)	25/92 (27,2 %)	0,58 [0,29; 1,17] p=0,1295	0,66 [0,38; 1,14] p=0,1333	-9,30 % [-21,20 %; 2,60 %] p=0,1270
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	56/243 (23,0 %)	53/245 (21,6 %)	1,08 [0,71; 1,66] p=0,7082	1,06 [0,77; 1,48] p=0,7080	1,40 % [-6,00 %; 8,80 %] p=0,7079
Nein	58/324 (17,9 %)	61/321 (19,0 %)	0,93 [0,62; 1,38] p=0,7185	0,94 [0,68; 1,30] p=0,7184	-1,10 % [-7,10 %; 4,90 %] p=0,7183
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	53/224 (23,7 %)	42/223 (18,8 %)	1,34 [0,85; 2,11] p=0,2128	1,26 [0,88; 1,80] p=0,2141	4,80 % [-2,70 %; 12,40 %] p=0,2114
Nein	61/343 (17,8 %)	72/343 (21,0 %)	0,81 [0,56; 1,19] p=0,2884	0,85 [0,62; 1,15] p=0,2890	-3,20 % [-9,10 %; 2,70 %] p=0,2877
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	50/213 (23,5 %)	41/211 (19,4 %)	1,27 [0,80; 2,03] p=0,3112	1,21 [0,84; 1,74] p=0,3120	4,00 % [-3,80 %; 11,80 %] p=0,3099
Nein	64/354 (18,1 %)	73/355 (20,6 %)	0,85 [0,59; 1,24] p=0,4025	0,88 [0,65; 1,19] p=0,4028	-2,50 % [-8,30 %; 3,30 %] p=0,4019
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	84/436 (19,3 %)	88/419 (21,0 %)	0,90 [0,64; 1,25] p=0,5269	0,92 [0,70; 1,20] p=0,5268	-1,70 % [-7,10 %; 3,60 %] p=0,5268
≥ 2	30/131 (22,9 %)	26/147 (17,7 %)	1,38 [0,77; 2,49] p=0,2802	1,29 [0,81; 2,07] p=0,2807	5,20 % [-4,30 %; 14,70 %] p=0,2809
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	50/226 (22,1 %)	51/256 (19,9 %)	1,14 [0,74; 1,77] p=0,5537	1,11 [0,79; 1,57] p=0,5533	2,20 % [-5,10 %; 9,50 %] p=0,5541
Nein	64/341 (18,8 %)	63/308 (20,5 %)	0,90 [0,61; 1,32] p=0,5890	0,92 [0,67; 1,25] p=0,5887	-1,70 % [-7,80 %; 4,40 %] p=0,5892

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	52/202 (25,7 %)	42/200 (21,0 %)	1,30 [0,82; 2,07] p=0,2619	1,23 [0,86; 1,75] p=0,2630	4,70 % [-3,50 %; 13,00 %] p=0,2604
Nein	62/365 (17,0 %)	72/366 (19,7 %)	0,84 [0,57; 1,22] p=0,3484	0,86 [0,64; 1,17] p=0,3488	-2,70 % [-8,30 %; 2,90 %] p=0,3477
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	108/552 (19,6 %)	110/552 (19,9 %)	0,98 [0,73; 1,31] p=0,8799	0,98 [0,77; 1,25] p=0,8798	-0,40 % [-5,10 %; 4,30 %] p=0,8798
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	6/15 (40,0 %)	4/14 (28,6 %)	1,67 [0,35; 7,88] p=0,5249	1,40 [0,50; 3,94] p=0,5238	11,40 % [-22,80 %; 45,70 %] p=0,5134
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	80/336 (23,8 %)	63/328 (19,2 %)	1,31 [0,91; 1,91] p=0,1495	1,24 [0,93; 1,66] p=0,1508	4,60 % [-1,60 %; 10,80 %] p=0,1482
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	34/231 (14,7 %)	51/238 (21,4 %)	0,63 [0,39; 1,02] p=0,0596	0,69 [0,46; 1,02] p=0,0619	-6,70 % [-13,60 %; 0,20 %] p=0,0578

a:ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte <1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-31 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Teriflunomid Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Ponesimod vs. Teriflunomid OR [95 %-KI] p-Wert [b]	 RR [95 %-KI] p-Wert [b]	 RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	73/204 (35,8 %)	83/194 (42,8 %)	0,74 [0,50; 1,12] p=0,1533	0,84 [0,65; 1,07] p=0,1538	-7,00 % [-16,60 %; 2,60 %] p=0,1521
Weiblich	135/363 (37,2 %)	173/372 (46,5 %)	0,68 [0,51; 0,91] p=0,0105	0,80 [0,67; 0,95] p=0,0111	-9,30 % [-16,40 %; -2,20 %] p=0,0101
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	122/349 (35,0 %)	158/342 (46,2 %)	0,63 [0,46; 0,85] p=0,0026	0,76 [0,63; 0,91] p=0,0029	-11,20 % [-18,50 %; -4,00 %] p=0,0025
≥ 40 Jahre	86/218 (39,4 %)	98/224 (43,8 %)	0,84 [0,57; 1,22] p=0,3597	0,90 [0,72; 1,13] p=0,3601	-4,30 % [-13,50 %; 4,90 %] p=0,3586
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	85/233 (36,5 %)	117/239 (49,0 %)	0,60 [0,41; 0,86] p=0,0062	0,74 [0,60; 0,92] p=0,0069	-12,50 % [-21,30 %; -3,60 %] p=0,0058
EU-Länder und Großbritannien	112/289 (38,8 %)	120/284 (42,3 %)	0,86 [0,62; 1,21] p=0,3940	0,92 [0,75; 1,12] p=0,3939	-3,50 % [-11,50 %; 4,50 %] p=0,3933
Nordamerika	7/32 (21,9 %)	10/24 (41,7 %)	0,39 [0,12; 1,26] p=0,1142	0,53 [0,23; 1,18] p=0,1180	-19,80 % [-44,20 %; 4,60 %] p=0,1115
Andere Länder	4/13 (30,8 %)	9/19 (47,4 %)	0,49 [0,11; 2,17] p=0,3554	0,65 [0,25; 1,67] p=0,3699	-16,60 % [-50,30 %; 17,10 %] p=0,3339
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	169/473 (35,7 %)	208/471 (44,2 %)	0,70 [0,54; 0,91] p=0,0082	0,81 [0,69; 0,95] p=0,0085	-8,40 % [-14,70 %; -2,20 %] p=0,0079
> 3,5	39/94 (41,5 %)	48/95 (50,5 %)	0,69 [0,39; 1,23] p=0,2139	0,82 [0,60; 1,12] p=0,2155	-9,00 % [-23,20 %; 5,10 %] p=0,2107
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	168/472 (35,6 %)	211/474 (44,5 %)	0,69 [0,53; 0,90] p=0,0051	0,80 [0,68; 0,94] p=0,0054	-8,90 % [-15,10 %; -2,70 %] p=0,0049

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
> 3,5	40/95 (42,1 %)	45/92 (48,9 %)	0,76 [0,43; 1,35] p=0,3512	0,86 [0,63; 1,18] p=0,3510	-6,80 % [-21,10 %; 7,40 %] p=0,3489
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	97/243 (39,9 %)	109/245 (44,5 %)	0,83 [0,58; 1,19] p=0,3071	0,90 [0,73; 1,10] p=0,3074	-4,60 % [-13,30 %; 4,20 %] p=0,3060
Nein	111/324 (34,3 %)	147/321 (45,8 %)	0,62 [0,45; 0,85] p=0,0028	0,75 [0,62; 0,91] p=0,0031	-11,50 % [-19,00 %; -4,00 %] p=0,0026
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	92/224 (41,1 %)	98/223 (43,9 %)	0,89 [0,61; 1,29] p=0,5392	0,94 [0,75; 1,16] p=0,5389	-2,90 % [-12,00 %; 6,30 %] p=0,5386
Nein	116/343 (33,8 %)	158/343 (46,1 %)	0,60 [0,44; 0,81] p=0,0011	0,73 [0,61; 0,89] p=0,0012	-12,20 % [-19,50 %; -5,00 %] p=0,0010
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	85/213 (39,9 %)	95/211 (45,0 %)	0,81 [0,55; 1,19] p=0,2870	0,89 [0,71; 1,11] p=0,2873	-5,10 % [-14,50 %; 4,30 %] p=0,2858
Nein	123/354 (34,7 %)	161/355 (45,4 %)	0,64 [0,47; 0,87] p=0,0040	0,77 [0,64; 0,92] p=0,0043	-10,60 % [-17,80 %; -3,40 %] p=0,0037
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	155/436 (35,6 %)	186/419 (44,4 %)	0,69 [0,53; 0,91] p=0,0083	0,80 [0,68; 0,94] p=0,0086	-8,80 % [-15,40 %; -2,30 %] p=0,0081
≥ 2	53/131 (40,5 %)	70/147 (47,6 %)	0,75 [0,46; 1,20] p=0,2310	0,85 [0,65; 1,11] p=0,2336	-7,20 % [-18,80 %; 4,50 %] p=0,2285
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	83/226 (36,7 %)	107/256 (41,8 %)	0,81 [0,56; 1,17] p=0,2561	0,88 [0,70; 1,10] p=0,2578	-5,10 % [-13,80 %; 3,60 %] p=0,2542
Nein	125/341 (36,7 %)	148/308 (48,1 %)	0,63 [0,46; 0,86] p=0,0033	0,76 [0,64; 0,92] p=0,0035	-11,40 % [-19,00 %; -3,80 %] p=0,0032

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	74/202 (36,6 %)	89/200 (44,5 %)	0,72 [0,48; 1,07] p=0,1087	0,82 [0,65; 1,04] p=0,1098	-7,90 % [-17,40 %; 1,70 %] p=0,1072
Nein	134/365 (36,7 %)	167/366 (45,6 %)	0,69 [0,51; 0,93] p=0,0144	0,81 [0,68; 0,96] p=0,0149	-8,90 % [-16,00 %; -1,80 %] p=0,0139
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	203/552 (36,8 %)	248/552 (44,9 %)	0,71 [0,56; 0,91] p=0,0059	0,82 [0,71; 0,94] p=0,0061	-8,20 % [-13,90 %; -2,40 %] p=0,0057
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	5/15 (33,3 %)	8/14 (57,1 %)	0,38 [0,08; 1,69] p=0,2055	0,58 [0,25; 1,36] p=0,2125	-23,80 % [-59,00 %; 11,40 %] p=0,1853
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	117/336 (34,8 %)	153/328 (46,6 %)	0,61 [0,45; 0,83] p=0,0019	0,75 [0,62; 0,90] p=0,0021	-11,80 % [-19,20 %; -4,40 %] p=0,0018
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	91/231 (39,4 %)	103/238 (43,3 %)	0,85 [0,59; 1,23] p=0,3938	0,91 [0,73; 1,13] p=0,3940	-3,90 % [-12,80 %; 5,00 %] p=0,3928

a: ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte <1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-32 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Teriflunomid Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Ponesimod vs. Teriflunomid OR [95 %-KI] p-Wert [b]	 RR [95 %-KI] p-Wert [b]	 RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	69/204 (33,8 %)	62/194 (32,0 %)	1,09 [0,72; 1,65] p=0,6927	1,06 [0,80; 1,40] p=0,6925	1,90 % [-7,40 %; 11,10 %] p=0,6921
Weiblich	154/363 (42,4 %)	147/372 (39,5 %)	1,13 [0,84; 1,51] p=0,4231	1,07 [0,90; 1,28] p=0,4229	2,90 % [-4,20 %; 10,00 %] p=0,4226
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	145/349 (41,5 %)	124/342 (36,3 %)	1,25 [0,92; 1,70] p=0,1542	1,15 [0,95; 1,38] p=0,1550	5,30 % [-2,00 %; 12,50 %] p=0,1532
≥ 40 Jahre	78/218 (35,8 %)	85/224 (37,9 %)	0,91 [0,62; 1,34] p=0,6373	0,94 [0,74; 1,20] p=0,6371	-2,20 % [-11,20 %; 6,80 %] p=0,6368
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	104/233 (44,6 %)	93/239 (38,9 %)	1,27 [0,88; 1,83] p=0,2079	1,15 [0,93; 1,42] p=0,2083	5,70 % [-3,20 %; 14,60 %] p=0,2068
EU-Länder und Großbritannien	103/289 (35,6 %)	100/284 (35,2 %)	1,02 [0,72; 1,44] p=0,9146	1,01 [0,81; 1,26] p=0,9145	0,40 % [-7,40 %; 8,30 %] p=0,9145
Nordamerika	10/32 (31,3 %)	7/24 (29,2 %)	1,10 [0,35; 3,50] p=0,8679	1,07 [0,48; 2,40] p=0,8671	2,10 % [-22,20 %; 26,30 %] p=0,8663
Andere Länder	6/13 (46,2 %)	9/19 (47,4 %)	0,95 [0,23; 3,92] p=0,9469	0,97 [0,46; 2,07] p=0,9462	-1,20 % [-36,40 %; 34,00 %] p=0,9461
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	187/473 (39,5 %)	169/471 (35,9 %)	1,17 [0,90; 1,52] p=0,2471	1,10 [0,94; 1,30] p=0,2474	3,70 % [-2,50 %; 9,80 %] p=0,2464
> 3,5	36/94 (38,3 %)	40/95 (42,1 %)	0,85 [0,48; 1,53] p=0,5945	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5940	-3,80 % [-17,80 %; 10,20 %] p=0,5932
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	187/472 (39,6 %)	170/474 (35,9 %)	1,17 [0,90; 1,53] p=0,2339	1,10 [0,94; 1,30] p=0,2342	3,80 % [-2,40 %; 9,90 %] p=0,2334

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
> 3,5	36/95 (37,9 %)	39/92 (42,4 %)	0,83 [0,46; 1,49] p=0,5316	0,89 [0,63; 1,27] p=0,5309	-4,50 % [-18,50 %; 9,50 %] p=0,5302
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	96/243 (39,5 %)	88/245 (35,9 %)	1,17 [0,81; 1,68] p=0,4140	1,10 [0,88; 1,38] p=0,4140	3,60 % [-5,00 %; 12,20 %] p=0,4133
Nein	127/324 (39,2 %)	121/321 (37,7 %)	1,07 [0,78; 1,46] p=0,6951	1,04 [0,85; 1,26] p=0,6949	1,50 % [-6,00 %; 9,00 %] p=0,6948
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	89/224 (39,7 %)	76/223 (34,1 %)	1,27 [0,87; 1,87] p=0,2162	1,17 [0,91; 1,49] p=0,2170	5,70 % [-3,30 %; 14,60 %] p=0,2149
Nein	134/343 (39,1 %)	133/343 (38,8 %)	1,01 [0,74; 1,38] p=0,9376	1,01 [0,83; 1,22] p=0,9376	0,30 % [-7,00 %; 7,60 %] p=0,9376
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	87/213 (40,8 %)	72/211 (34,1 %)	1,33 [0,90; 1,98] p=0,1533	1,20 [0,94; 1,53] p=0,1545	6,70 % [-2,50 %; 15,90 %] p=0,1518
Nein	136/354 (38,4 %)	137/355 (38,6 %)	0,99 [0,73; 1,34] p=0,9622	1,00 [0,83; 1,20] p=0,9621	-0,20 % [-7,30 %; 7,00 %] p=0,9621
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	161/436 (36,9 %)	157/419 (37,5 %)	0,98 [0,74; 1,29] p=0,8695	0,98 [0,83; 1,17] p=0,8694	-0,50 % [-7,00 %; 5,90 %] p=0,8694
≥ 2	62/131 (47,3 %)	52/147 (35,4 %)	1,64 [1,01; 2,66] p=0,0435	1,34 [1,01; 1,78] p=0,0441	12,00 % [0,40 %; 23,50 %] p=0,0421
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	101/226 (44,7 %)	97/256 (37,9 %)	1,32 [0,92; 1,91] p=0,1304	1,18 [0,95; 1,46] p=0,1299	6,80 % [-2,00 %; 15,60 %] p=0,1296
Nein	122/341 (35,8 %)	112/308 (36,4 %)	0,97 [0,71; 1,34] p=0,8766	0,98 [0,80; 1,21] p=0,8765	-0,60 % [-8,00 %; 6,80 %] p=0,8765

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	87/202 (43,1 %)	75/200 (37,5 %)	1,26 [0,85; 1,88] p=0,2556	1,15 [0,90; 1,46] p=0,2563	5,60 % [-4,00 %; 15,10 %] p=0,2542
Nein	136/365 (37,3 %)	134/366 (36,6 %)	1,03 [0,76; 1,39] p=0,8560	1,02 [0,84; 1,23] p=0,8559	0,60 % [-6,30 %; 7,60 %] p=0,8559
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	214/552 (38,8 %)	203/552 (36,8 %)	1,09 [0,85; 1,39] p=0,4949	1,05 [0,91; 1,23] p=0,4948	2,00 % [-3,70 %; 7,70 %] p=0,4946
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	9/15 (60,0 %)	6/14 (42,9 %)	2,00 [0,46; 8,78] p=0,3643	1,40 [0,67; 2,91] p=0,3680	17,10 % [-18,70 %; 53,00 %] p=0,3489
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	145/336 (43,2 %)	122/328 (37,2 %)	1,28 [0,94; 1,75] p=0,1177	1,16 [0,96; 1,40] p=0,1186	6,00 % [-1,50 %; 13,40 %] p=0,1166
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	78/231 (33,8 %)	87/238 (36,6 %)	0,89 [0,60; 1,29] p=0,5277	0,92 [0,72; 1,18] p=0,5277	-2,80 % [-11,40 %; 5,90 %] p=0,5270

a: ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte <1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-33 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	32/204 (15,7 %)	39/194 (20,1 %)	0,74 [0,44; 1,24] p=0,2506	0,78 [0,51; 1,19] p=0,2516	-4,40 % [-11,90 %; 3,10 %] p=0,2503
Weiblich	64/363 (17,6 %)	80/372 (21,5 %)	0,78 [0,54; 1,13] p=0,1861	0,82 [0,61; 1,10] p=0,1872	-3,90 % [-9,60 %; 1,90 %] p=0,1848
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	55/349 (15,8 %)	69/342 (20,2 %)	0,74 [0,50; 1,09] p=0,1307	0,78 [0,57; 1,08] p=0,1319	-4,40 % [-10,10 %; 1,30 %] p=0,1301
≥ 40 Jahre	41/218 (18,8 %)	50/224 (22,3 %)	0,81 [0,51; 1,28] p=0,3615	0,84 [0,58; 1,22] p=0,3622	-3,50 % [-11,00 %; 4,00 %] p=0,3601
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	48/233 (20,6 %)	53/239 (22,2 %)	0,91 [0,59; 1,41] p=0,6769	0,93 [0,66; 1,31] p=0,6768	-1,60 % [-9,00 %; 5,80 %] p=0,6764
EU-Länder und Großbritannien	42/289 (14,5 %)	59/284 (20,8 %)	0,65 [0,42; 1,00] p=0,0501	0,70 [0,49; 1,00] p=0,0519	-6,20 % [-12,50 %; 0,00 %] p=0,0494
Nordamerika	4/32 (12,5 %)	4/24 (16,7 %)	0,71 [0,16; 3,20] p=0,6621	0,75 [0,21; 2,70] p=0,6598	-4,20 % [-23,00 %; 14,60 %] p=0,6641
Andere Länder	2/13 (15,4 %)	3/19 (15,8 %)	0,97 [0,14; 6,79] p=0,9757	0,97 [0,19; 5,04] p=0,9753	-0,40 % [-26,00 %; 25,20 %] p=0,9752
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	75/473 (15,9 %)	95/471 (20,2 %)	0,75 [0,53; 1,04] p=0,0848	0,79 [0,60; 1,03] p=0,0858	-4,30 % [-9,20 %; 0,60 %] p=0,0842
> 3,5	21/94 (22,3 %)	24/95 (25,3 %)	0,85 [0,43; 1,66] p=0,6380	0,88 [0,53; 1,48] p=0,6376	-2,90 % [-15,10 %; 9,20 %] p=0,6369

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	73/472 (15,5 %)	95/474 (20,0 %)	0,73 [0,52; 1,02] p=0,0657	0,77 [0,58; 1,02] p=0,0668	-4,60 % [-9,40 %; 0,30 %] p=0,0650
> 3,5	23/95 (24,2 %)	24/92 (26,1 %)	0,91 [0,47; 1,75] p=0,7680	0,93 [0,57; 1,52] p=0,7675	-1,90 % [-14,30 %; 10,60 %] p=0,7675
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	43/243 (17,7 %)	50/245 (20,4 %)	0,84 [0,53; 1,32] p=0,4460	0,87 [0,60; 1,25] p=0,4462	-2,70 % [-9,70 %; 4,30 %] p=0,4452
Nein	53/324 (16,4 %)	69/321 (21,5 %)	0,71 [0,48; 1,06] p=0,0960	0,76 [0,55; 1,05] p=0,0975	-5,10 % [-11,20 %; 0,90 %] p=0,0952
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	42/224 (18,8 %)	49/223 (22,0 %)	0,82 [0,52; 1,30] p=0,3980	0,85 [0,59; 1,23] p=0,3983	-3,20 % [-10,70 %; 4,20 %] p=0,3971
Nein	54/343 (15,7 %)	70/343 (20,4 %)	0,73 [0,49; 1,08] p=0,1127	0,77 [0,56; 1,06] p=0,1141	-4,70 % [-10,40 %; 1,10 %] p=0,1117
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	40/213 (18,8 %)	46/211 (21,8 %)	0,83 [0,52; 1,33] p=0,4397	0,86 [0,59; 1,26] p=0,4398	-3,00 % [-10,70 %; 4,60 %] p=0,4389
Nein	56/354 (15,8 %)	73/355 (20,6 %)	0,73 [0,49; 1,07] p=0,1018	0,77 [0,56; 1,05] p=0,1032	-4,70 % [-10,40 %; 0,90 %] p=0,1009
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	69/436 (15,8 %)	93/419 (22,2 %)	0,66 [0,47; 0,93] p=0,0176	0,71 [0,54; 0,94] p=0,0183	-6,40 % [-11,60 %; -1,10 %] p=0,0174
≥ 2	27/131 (20,6 %)	26/147 (17,7 %)	1,21 [0,66; 2,20] p=0,5364	1,17 [0,72; 1,89] p=0,5359	2,90 % [-6,40 %; 12,20 %] p=0,5367

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	36/226 (15,9 %)	49/256 (19,1 %)	0,80 [0,50; 1,28] p=0,3564	0,83 [0,56; 1,23] p=0,3576	-3,20 % [-10,00 %; 3,60 %] p=0,3533
Nein	60/341 (17,6 %)	69/308 (22,4 %)	0,74 [0,50; 1,09] p=0,1257	0,79 [0,58; 1,07] p=0,1264	-4,80 % [-11,00 %; 1,40 %] p=0,1265
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	44/202 (21,8 %)	43/200 (21,5 %)	1,02 [0,63; 1,64] p=0,9453	1,01 [0,70; 1,47] p=0,9452	0,30 % [-7,80 %; 8,30 %] p=0,9452
Nein	52/365 (14,2 %)	76/366 (20,8 %)	0,63 [0,43; 0,93] p=0,0205	0,69 [0,50; 0,95] p=0,0217	-6,50 % [-12,00 %; -1,00 %] p=0,0199
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	94/552 (17,0 %)	117/552 (21,2 %)	0,76 [0,56; 1,03] p=0,0785	0,80 [0,63; 1,03] p=0,0793	-4,20 % [-8,80 %; 0,50 %] p=0,0779
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	2/15 (13,3 %)	2/14 (14,3 %)	0,92 [0,11; 7,62] p=0,9418	0,93 [0,15; 5,76] p=0,9408	-1,00 % [-26,10 %; 24,20 %] p=0,9408
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	55/336 (16,4 %)	65/328 (19,8 %)	0,79 [0,53; 1,18] p=0,2487	0,83 [0,60; 1,14] p=0,2494	-3,40 % [-9,30 %; 2,40 %] p=0,2483
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	41/231 (17,7 %)	54/238 (22,7 %)	0,73 [0,47; 1,16] p=0,1837	0,78 [0,54; 1,13] p=0,1854	-4,90 % [-12,20 %; 2,30 %] p=0,1818

a: ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte <1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-34 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	35/204 (17,2 %)	12/194 (6,2 %)	3,14 [1,58; 6,25] p=0,0007	2,77 [1,48; 5,18] p=0,0014	11,00 % [4,80 %; 17,20 %] p=0,0005
Weiblich	58/363 (16,0 %)	72/372 (19,4 %)	0,79 [0,54; 1,16] p=0,2306	0,83 [0,60; 1,13] p=0,2316	-3,40 % [-8,90 %; 2,10 %] p=0,2294
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	60/349 (17,2 %)	50/342 (14,6 %)	1,21 [0,81; 1,82] p=0,3558	1,18 [0,83; 1,66] p=0,3564	2,60 % [-2,90 %; 8,00 %] p=0,3549
≥ 40 Jahre	33/218 (15,1 %)	34/224 (15,2 %)	1,00 [0,59; 1,68] p=0,9904	1,00 [0,64; 1,55] p=0,9904	0,00 % [-6,70 %; 6,60 %] p=0,9904
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	41/233 (17,6 %)	29/239 (12,1 %)	1,55 [0,93; 2,59] p=0,0954	1,45 [0,93; 2,25] p=0,0978	5,50 % [-0,90 %; 11,90 %] p=0,0947
EU-Länder und Großbritannien	43/289 (14,9 %)	44/284 (15,5 %)	0,95 [0,60; 1,50] p=0,8379	0,96 [0,65; 1,41] p=0,8377	-0,60 % [-6,50 %; 5,30 %] p=0,8377
Nordamerika	7/32 (21,9 %)	7/24 (29,2 %)	0,68 [0,20; 2,29] p=0,5366	0,75 [0,30; 1,85] p=0,5329	-7,30 % [-30,40 %; 15,90 %] p=0,5370
Andere Länder	2/13 (15,4 %)	4/19 (21,1 %)	0,68 [0,10; 4,41] p=0,6913	0,73 [0,16; 3,42] p=0,6905	-5,70 % [-32,50 %; 21,20 %] p=0,6790
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	77/473 (16,3 %)	71/471 (15,1 %)	1,09 [0,77; 1,56] p=0,6109	1,08 [0,80; 1,45] p=0,6109	1,20 % [-3,40 %; 5,80 %] p=0,6107
> 3,5	16/94 (17,0 %)	13/95 (13,7 %)	1,29 [0,58; 2,87] p=0,5256	1,24 [0,63; 2,44] p=0,5257	3,30 % [-6,90 %; 13,60 %] p=0,5242

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	77/472 (16,3 %)	72/474 (15,2 %)	1,09 [0,77; 1,54] p=0,6354	1,07 [0,80; 1,44] p=0,6353	1,10 % [-3,50 %; 5,80 %] p=0,6352
> 3,5	16/95 (16,8 %)	12/92 (13,0 %)	1,35 [0,60; 3,04] p=0,4679	1,29 [0,65; 2,58] p=0,4687	3,80 % [-6,40 %; 14,00 %] p=0,4653
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	43/243 (17,7 %)	43/245 (17,6 %)	1,01 [0,63; 1,61] p=0,9666	1,01 [0,69; 1,48] p=0,9666	0,10 % [-6,60 %; 6,90 %] p=0,9666
Nein	50/324 (15,4 %)	41/321 (12,8 %)	1,25 [0,80; 1,95] p=0,3324	1,21 [0,82; 1,77] p=0,3331	2,70 % [-2,70 %; 8,00 %] p=0,3314
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	40/224 (17,9 %)	35/223 (15,7 %)	1,17 [0,71; 1,92] p=0,5412	1,14 [0,75; 1,72] p=0,5412	2,20 % [-4,80 %; 9,10 %] p=0,5405
Nein	53/343 (15,5 %)	49/343 (14,3 %)	1,10 [0,72; 1,67] p=0,6680	1,08 [0,76; 1,55] p=0,6679	1,20 % [-4,20 %; 6,50 %] p=0,6677
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	36/213 (16,9 %)	35/211 (16,6 %)	1,02 [0,61; 1,70] p=0,9311	1,02 [0,67; 1,56] p=0,9311	0,30 % [-6,80 %; 7,40 %] p=0,9311
Nein	57/354 (16,1 %)	49/355 (13,8 %)	1,20 [0,79; 1,81] p=0,3911	1,17 [0,82; 1,66] p=0,3914	2,30 % [-2,90 %; 7,50 %] p=0,3905
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	69/436 (15,8 %)	67/419 (16,0 %)	0,99 [0,69; 1,43] p=0,9475	0,99 [0,73; 1,35] p=0,9475	-0,20 % [-5,10 %; 4,70 %] p=0,9475
≥ 2	24/131 (18,3 %)	17/147 (11,6 %)	1,72 [0,88; 3,36] p=0,1134	1,58 [0,89; 2,81] p=0,1168	6,80 % [-1,60 %; 15,20 %] p=0,1151

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	40/226 (17,7 %)	33/256 (12,9 %)	1,45 [0,88; 2,40] p=0,1421	1,37 [0,90; 2,10] p=0,1435	4,80 % [-1,60 %; 11,30 %] p=0,1440
Nein	53/341 (15,5 %)	50/308 (16,2 %)	0,95 [0,62; 1,45] p=0,8100	0,96 [0,67; 1,36] p=0,8098	-0,70 % [-6,30 %; 4,90 %] p=0,8100
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	34/202 (16,8 %)	31/200 (15,5 %)	1,10 [0,65; 1,88] p=0,7172	1,09 [0,69; 1,70] p=0,7170	1,30 % [-5,90 %; 8,50 %] p=0,7168
Nein	59/365 (16,2 %)	53/366 (14,5 %)	1,14 [0,76; 1,70] p=0,5278	1,12 [0,79; 1,57] p=0,5278	1,70 % [-3,50 %; 6,90 %] p=0,5274
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	91/552 (16,5 %)	80/552 (14,5 %)	1,17 [0,84; 1,61] p=0,3604	1,14 [0,86; 1,50] p=0,3607	2,00 % [-2,30 %; 6,30 %] p=0,3600
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	2/15 (13,3 %)	4/14 (28,6 %)	0,39 [0,06; 2,54] p=0,3199	0,47 [0,10; 2,16] p=0,3299	-15,20 % [-44,50 %; 14,00 %] p=0,3073
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS -Impact - Subdomäne kognitiver/emotionaler Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	50/336 (14,9 %)	43/328 (13,1 %)	1,16 [0,75; 1,80] p=0,5112	1,14 [0,78; 1,66] p=0,5113	1,80 % [-3,50 %; 7,00 %] p=0,5104
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	43/231 (18,6 %)	41/238 (17,2 %)	1,10 [0,69; 1,76] p=0,6955	1,08 [0,73; 1,59] p=0,6952	1,40 % [-5,60 %; 8,30 %] p=0,6952

a: ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte <1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-35 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	46/204 (22,5 %)	48/194 (24,7 %)	0,89 [0,56; 1,41] p=0,6071	0,91 [0,64; 1,30] p=0,6067	-2,20 % [-10,50 %; 6,20 %] p=0,6068
Weiblich	73/363 (20,1 %)	88/372 (23,7 %)	0,81 [0,57; 1,15] p=0,2456	0,85 [0,65; 1,12] p=0,2463	-3,50 % [-9,50 %; 2,40 %] p=0,2445
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	65/349 (18,6 %)	80/342 (23,4 %)	0,75 [0,52; 1,08] p=0,1242	0,80 [0,59; 1,06] p=0,1252	-4,80 % [-10,80 %; 1,30 %] p=0,1236
≥ 40 Jahre	54/218 (24,8 %)	56/224 (25,0 %)	0,99 [0,64; 1,52] p=0,9556	0,99 [0,72; 1,37] p=0,9555	-0,20 % [-8,30 %; 7,80 %] p=0,9555
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	45/233 (19,3 %)	63/239 (26,4 %)	0,67 [0,43; 1,03] p=0,0687	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0707	-7,00 % [-14,60 %; 0,50 %] p=0,0671
EU-Länder und Großbritannien	65/289 (22,5 %)	63/284 (22,2 %)	1,02 [0,69; 1,51] p=0,9295	1,01 [0,75; 1,38] p=0,9294	0,30 % [-6,50 %; 7,10 %] p=0,9294
Nordamerika	5/32 (15,6 %)	4/24 (16,7 %)	0,93 [0,22; 3,89] p=0,9171	0,94 [0,28; 3,12] p=0,9163	-1,00 % [-20,50 %; 18,50 %] p=0,9166
Andere Länder	4/13 (30,8 %)	6/19 (31,6 %)	0,96 [0,21; 4,42] p=0,9619	0,97 [0,34; 2,79] p=0,9613	-0,80 % [-33,50 %; 31,80 %] p=0,9612
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	100/473 (21,1 %)	110/471 (23,4 %)	0,88 [0,65; 1,20] p=0,4139	0,91 [0,71; 1,15] p=0,4140	-2,20 % [-7,50 %; 3,10 %] p=0,4136
> 3,5	19/94 (20,2 %)	26/95 (27,4 %)	0,67 [0,34; 1,32] p=0,2494	0,74 [0,44; 1,24] p=0,2517	-7,20 % [-19,30 %; 4,90 %] p=0,2462
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	98/472 (20,8 %)	111/474 (23,4 %)	0,86 [0,63; 1,17] p=0,3253	0,89 [0,70; 1,13] p=0,3256	-2,70 % [-7,90 %; 2,60 %] p=0,3247

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
> 3,5	21/95 (22,1 %)	25/92 (27,2 %)	0,76 [0,39; 1,48] p=0,4223	0,81 [0,49; 1,35] p=0,4224	-5,10 % [-17,40 %; 7,30 %] p=0,4208
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	56/243 (23,0 %)	56/245 (22,9 %)	1,01 [0,66; 1,54] p=0,9606	1,01 [0,73; 1,40] p=0,9606	0,20 % [-7,30 %; 7,70 %] p=0,9606
Nein	63/324 (19,4 %)	80/321 (24,9 %)	0,73 [0,50; 1,06] p=0,0943	0,78 [0,58; 1,04] p=0,0955	-5,50 % [-11,90 %; 0,90 %] p=0,0934
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	51/224 (22,8 %)	53/223 (23,8 %)	0,95 [0,61; 1,47] p=0,8029	0,96 [0,68; 1,34] p=0,8027	-1,00 % [-8,80 %; 6,80 %] p=0,8026
Nein	68/343 (19,8 %)	83/343 (24,2 %)	0,78 [0,54; 1,11] p=0,1672	0,82 [0,62; 1,09] p=0,1682	-4,40 % [-10,60 %; 1,80 %] p=0,1663
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	49/213 (23,0 %)	49/211 (23,2 %)	0,99 [0,63; 1,55] p=0,9576	0,99 [0,70; 1,40] p=0,9575	-0,20 % [-8,20 %; 7,80 %] p=0,9575
Nein	70/354 (19,8 %)	87/355 (24,5 %)	0,76 [0,53; 1,08] p=0,1294	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1305	-4,70 % [-10,80 %; 1,40 %] p=0,1284
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	83/436 (19,0 %)	106/419 (25,3 %)	0,69 [0,50; 0,96] p=0,0275	0,75 [0,58; 0,97] p=0,0282	-6,30 % [-11,80 %; -0,70 %] p=0,0273
≥ 2	36/131 (27,5 %)	30/147 (20,4 %)	1,48 [0,85; 2,57] p=0,1673	1,35 [0,88; 2,06] p=0,1684	7,10 % [-3,00 %; 17,10 %] p=0,1675
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	52/226 (23,0 %)	55/256 (21,5 %)	1,09 [0,71; 1,68] p=0,6881	1,07 [0,77; 1,50] p=0,6877	1,50 % [-5,90 %; 9,00 %] p=0,6882
Nein	67/341 (19,6 %)	80/308 (26,0 %)	0,70 [0,48; 1,01] p=0,0547	0,76 [0,57; 1,01] p=0,0555	-6,30 % [-12,80 %; 0,10 %] p=0,0550

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	50/202 (24,8 %)	48/200 (24,0 %)	1,04 [0,66; 1,64] p=0,8607	1,03 [0,73; 1,46] p=0,8605	0,80 % [-7,60 %; 9,10 %] p=0,8605
Nein	69/365 (18,9 %)	88/366 (24,0 %)	0,74 [0,52; 1,05] p=0,0909	0,79 [0,59; 1,04] p=0,0921	-5,10 % [-11,10 %; 0,80 %] p=0,0900
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	117/552 (21,2 %)	134/552 (24,3 %)	0,84 [0,63; 1,11] p=0,2224	0,87 [0,70; 1,09] p=0,2228	-3,10 % [-8,00 %; 1,90 %] p=0,2219
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	2/15 (13,3 %)	2/14 (14,3 %)	0,92 [0,11; 7,62] p=0,9418	0,93 [0,15; 5,76] p=0,9408	-1,00 % [-26,10 %; 24,20 %] p=0,9408
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	64/336 (19,0 %)	73/328 (22,3 %)	0,82 [0,56; 1,20] p=0,3074	0,86 [0,64; 1,15] p=0,3078	-3,20 % [-9,40 %; 2,90 %] p=0,3070
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	55/231 (23,8 %)	63/238 (26,5 %)	0,87 [0,57; 1,32] p=0,5072	0,90 [0,66; 1,23] p=0,5072	-2,70 % [-10,50 %; 5,20 %] p=0,5063

a: ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte <1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-36 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	41/204 (20,1 %)	27/194 (13,9 %)	1,56 [0,91; 2,65] p=0,1020	1,44 [0,93; 2,25] p=0,1049	6,20 % [-1,20 %; 13,50 %] p=0,0991
Weiblich	73/363 (20,1 %)	90/372 (24,2 %)	0,79 [0,56; 1,12] p=0,1831	0,83 [0,63; 1,09] p=0,1841	-4,10 % [-10,10 %; 1,90 %] p=0,1819
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	75/349 (21,5 %)	65/342 (19,0 %)	1,17 [0,80; 1,69] p=0,4170	1,13 [0,84; 1,52] p=0,4172	2,50 % [-3,50 %; 8,50 %] p=0,4162
≥ 40 Jahre	39/218 (17,9 %)	52/224 (23,2 %)	0,72 [0,45; 1,15] p=0,1668	0,77 [0,53; 1,12] p=0,1686	-5,30 % [-12,80 %; 2,20 %] p=0,1649
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	57/233 (24,5 %)	50/239 (20,9 %)	1,22 [0,80; 1,89] p=0,3585	1,17 [0,84; 1,63] p=0,3588	3,50 % [-4,00 %; 11,10 %] p=0,3579
EU-Länder und Großbritannien	47/289 (16,3 %)	60/284 (21,1 %)	0,72 [0,47; 1,11] p=0,1356	0,77 [0,55; 1,09] p=0,1370	-4,90 % [-11,20 %; 1,50 %] p=0,1348
Nordamerika	7/32 (21,9 %)	3/24 (12,5 %)	1,96 [0,45; 8,54] p=0,3690	1,75 [0,50; 6,08] p=0,3782	9,40 % [-10,10 %; 28,90 %] p=0,3460
Andere Länder	3/13 (23,1 %)	4/19 (21,1 %)	1,13 [0,21; 6,14] p=0,8935	1,10 [0,29; 4,11] p=0,8916	2,00 % [-27,30 %; 31,40 %] p=0,8924
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	95/473 (20,1 %)	99/471 (21,0 %)	0,94 [0,69; 1,29] p=0,7225	0,96 [0,74; 1,23] p=0,7224	-0,90 % [-6,10 %; 4,20 %] p=0,7224
> 3,5	19/94 (20,2 %)	18/95 (18,9 %)	1,08 [0,53; 2,22] p=0,8269	1,07 [0,60; 1,90] p=0,8265	1,30 % [-10,00 %; 12,60 %] p=0,8265
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	95/472 (20,1 %)	100/474 (21,1 %)	0,94 [0,69; 1,29] p=0,7125	0,95 [0,74; 1,23] p=0,7124	-1,00 % [-6,10 %; 4,20 %] p=0,7123

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
> 3,5	19/95 (20,0 %)	17/92 (18,5 %)	1,10 [0,53; 2,28] p=0,7924	1,08 [0,60; 1,95] p=0,7920	1,50 % [-9,80 %; 12,80 %] p=0,7917
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	45/243 (18,5 %)	48/245 (19,6 %)	0,93 [0,59; 1,47] p=0,7630	0,94 [0,66; 1,36] p=0,7628	-1,10 % [-8,00 %; 5,90 %] p=0,7627
Nein	69/324 (21,3 %)	69/321 (21,5 %)	0,99 [0,68; 1,44] p=0,9509	0,99 [0,74; 1,33] p=0,9509	-0,20 % [-6,50 %; 6,10 %] p=0,9509
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	44/224 (19,6 %)	40/223 (17,9 %)	1,12 [0,69; 1,80] p=0,6448	1,09 [0,74; 1,61] p=0,6446	1,70 % [-5,50 %; 8,90 %] p=0,6443
Nein	70/343 (20,4 %)	77/343 (22,4 %)	0,89 [0,61; 1,28] p=0,5151	0,91 [0,68; 1,21] p=0,5151	-2,00 % [-8,20 %; 4,10 %] p=0,5147
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	39/213 (18,3 %)	36/211 (17,1 %)	1,09 [0,66; 1,79] p=0,7366	1,07 [0,71; 1,62] p=0,7364	1,20 % [-6,00 %; 8,50 %] p=0,7362
Nein	75/354 (21,2 %)	81/355 (22,8 %)	0,91 [0,64; 1,30] p=0,6005	0,93 [0,70; 1,23] p=0,6004	-1,60 % [-7,70 %; 4,50 %] p=0,6002
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	84/436 (19,3 %)	92/419 (22,0 %)	0,85 [0,61; 1,18] p=0,3309	0,88 [0,67; 1,14] p=0,3311	-2,70 % [-8,10 %; 2,70 %] p=0,3308
≥ 2	30/131 (22,9 %)	25/147 (17,0 %)	1,45 [0,80; 2,62] p=0,2190	1,35 [0,84; 2,17] p=0,2202	5,90 % [-3,50 %; 15,30 %] p=0,2199
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	44/226 (19,5 %)	56/256 (21,9 %)	0,86 [0,55; 1,34] p=0,5161	0,89 [0,63; 1,27] p=0,5165	-2,40 % [-9,60 %; 4,80 %] p=0,5143
Nein	70/341 (20,5 %)	61/308 (19,8 %)	1,05 [0,71; 1,54] p=0,8190	1,04 [0,76; 1,41] p=0,8189	0,70 % [-5,50 %; 6,90 %] p=0,8187

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	42/202 (20,8 %)	36/200 (18,0 %)	1,20 [0,73; 1,96] p=0,4796	1,16 [0,77; 1,72] p=0,4798	2,80 % [-4,90 %; 10,50 %] p=0,4787
Nein	72/365 (19,7 %)	81/366 (22,1 %)	0,86 [0,60; 1,24] p=0,4245	0,89 [0,67; 1,18] p=0,4246	-2,40 % [-8,30 %; 3,50 %] p=0,4239
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	110/552 (19,9 %)	113/552 (20,5 %)	0,97 [0,72; 1,30] p=0,8221	0,97 [0,77; 1,23] p=0,8221	-0,50 % [-5,30 %; 4,20 %] p=0,8221
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	4/15 (26,7 %)	4/14 (28,6 %)	0,91 [0,18; 4,64] p=0,9103	0,93 [0,29; 3,04] p=0,9087	-1,90 % [-34,50 %; 30,70 %] p=0,9087
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne Bewältigungseffekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	71/336 (21,1 %)	65/328 (19,8 %)	1,08 [0,74; 1,58] p=0,6751	1,07 [0,79; 1,44] p=0,6750	1,30 % [-4,80 %; 7,50 %] p=0,6748
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	43/231 (18,6 %)	52/238 (21,8 %)	0,82 [0,52; 1,29] p=0,3841	0,85 [0,59; 1,22] p=0,3847	-3,20 % [-10,50 %; 4,00 %] p=0,3828

a: ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte <1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-37 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	46/204 (22,5 %)	47/194 (24,2 %)	0,91 [0,57; 1,45] p=0,6929	0,93 [0,65; 1,33] p=0,6926	-1,70 % [-10,00 %; 6,60 %] p=0,6927
Weiblich	72/363 (19,8 %)	96/372 (25,8 %)	0,71 [0,50; 1,01] p=0,0541	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0553	-6,00 % [-12,00 %; 0,10 %] p=0,0530
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	64/349 (18,3 %)	84/342 (24,6 %)	0,69 [0,48; 0,99] p=0,0463	0,75 [0,56; 1,00] p=0,0475	-6,20 % [-12,30 %; -0,10 %] p=0,0458
≥ 40 Jahre	54/218 (24,8 %)	59/224 (26,3 %)	0,92 [0,60; 1,41] p=0,7058	0,94 [0,68; 1,29] p=0,7056	-1,60 % [-9,70 %; 6,60 %] p=0,7053
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	43/233 (18,5 %)	64/239 (26,8 %)	0,62 [0,40; 0,96] p=0,0310	0,69 [0,49; 0,97] p=0,0328	-8,30 % [-15,80 %; -0,80 %] p=0,0297
EU-Länder und Großbritannien	64/289 (22,1 %)	68/284 (23,9 %)	0,90 [0,61; 1,33] p=0,6096	0,93 [0,69; 1,25] p=0,6094	-1,80 % [-8,70 %; 5,10 %] p=0,6092
Nordamerika	8/32 (25,0 %)	6/24 (25,0 %)	1,00 [0,29; 3,40] p=1,0000	1,00 [0,40; 2,50] p=1,0000	0,00 % [-22,90 %; 22,90 %] p=1,0000
Andere Länder	3/13 (23,1 %)	5/19 (26,3 %)	0,84 [0,16; 4,35] p=0,8379	0,88 [0,25; 3,05] p=0,8363	-3,20 % [-33,50 %; 27,00 %] p=0,8339
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	98/473 (20,7 %)	115/471 (24,4 %)	0,81 [0,60; 1,10] p=0,1744	0,85 [0,67; 1,08] p=0,1751	-3,70 % [-9,00 %; 1,60 %] p=0,1738
> 3,5	20/94 (21,3 %)	28/95 (29,5 %)	0,65 [0,33; 1,25] p=0,1967	0,72 [0,44; 1,19] p=0,1996	-8,20 % [-20,50 %; 4,20 %] p=0,1933
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	96/472 (20,3 %)	116/474 (24,5 %)	0,79 [0,58; 1,07] p=0,1276	0,83 [0,66; 1,05] p=0,1284	-4,10 % [-9,40 %; 1,20 %] p=0,1269

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
> 3,5	22/95 (23,2 %)	27/92 (29,3 %)	0,73 [0,38; 1,40] p=0,3372	0,79 [0,49; 1,28] p=0,3379	-6,20 % [-18,80 %; 6,40 %] p=0,3353
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	55/243 (22,6 %)	63/245 (25,7 %)	0,84 [0,56; 1,28] p=0,4273	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4275	-3,10 % [-10,70 %; 4,50 %] p=0,4264
Nein	63/324 (19,4 %)	80/321 (24,9 %)	0,73 [0,50; 1,06] p=0,0943	0,78 [0,58; 1,04] p=0,0955	-5,50 % [-11,90 %; 0,90 %] p=0,0934
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	52/224 (23,2 %)	61/223 (27,4 %)	0,80 [0,52; 1,23] p=0,3145	0,85 [0,62; 1,17] p=0,3150	-4,10 % [-12,20 %; 3,90 %] p=0,3135
Nein	66/343 (19,2 %)	82/343 (23,9 %)	0,76 [0,53; 1,09] p=0,1378	0,81 [0,60; 1,07] p=0,1389	-4,70 % [-10,80 %; 1,50 %] p=0,1369
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	49/213 (23,0 %)	56/211 (26,5 %)	0,83 [0,53; 1,29] p=0,3996	0,87 [0,62; 1,21] p=0,3998	-3,50 % [-11,70 %; 4,70 %] p=0,3988
Nein	69/354 (19,5 %)	87/355 (24,5 %)	0,75 [0,52; 1,07] p=0,1072	0,80 [0,60; 1,05] p=0,1084	-5,00 % [-11,10 %; 1,10 %] p=0,1063
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	85/436 (19,5 %)	113/419 (27,0 %)	0,66 [0,48; 0,90] p=0,0096	0,72 [0,56; 0,93] p=0,0101	-7,50 % [-13,10 %; -1,80 %] p=0,0095
≥ 2	33/131 (25,2 %)	30/147 (20,4 %)	1,31 [0,75; 2,31] p=0,3426	1,23 [0,80; 1,91] p=0,3425	4,80 % [-5,10 %; 14,70 %] p=0,3430
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	45/226 (19,9 %)	60/256 (23,4 %)	0,81 [0,53; 1,26] p=0,3498	0,85 [0,60; 1,20] p=0,3510	-3,50 % [-10,90 %; 3,80 %] p=0,3471
Nein	73/341 (21,4 %)	82/308 (26,6 %)	0,75 [0,52; 1,08] p=0,1199	0,80 [0,61; 1,06] p=0,1204	-5,20 % [-11,80 %; 1,40 %] p=0,1204

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	49/202 (24,3 %)	53/200 (26,5 %)	0,89 [0,57; 1,39] p=0,6059	0,92 [0,65; 1,28] p=0,6056	-2,20 % [-10,70 %; 6,30 %] p=0,6053
Nein	69/365 (18,9 %)	90/366 (24,6 %)	0,71 [0,50; 1,02] p=0,0626	0,77 [0,58; 1,01] p=0,0638	-5,70 % [-11,70 %; 0,30 %] p=0,0618
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	116/552 (21,0 %)	141/552 (25,5 %)	0,78 [0,59; 1,03] p=0,0751	0,82 [0,66; 1,02] p=0,0759	-4,50 % [-9,50 %; 0,40 %] p=0,0746
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	2/15 (13,3 %)	2/14 (14,3 %)	0,92 [0,11; 7,62] p=0,9418	0,93 [0,15; 5,76] p=0,9408	-1,00 % [-26,10 %; 24,20 %] p=0,9408
Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	70/336 (20,8 %)	78/328 (23,8 %)	0,84 [0,58; 1,22] p=0,3620	0,88 [0,66; 1,16] p=0,3621	-2,90 % [-9,30 %; 3,40 %] p=0,3616
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	48/231 (20,8 %)	65/238 (27,3 %)	0,70 [0,46; 1,07] p=0,0986	0,76 [0,55; 1,05] p=0,1004	-6,50 % [-14,20 %; 1,20 %] p=0,0967

a: ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte <1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-38 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Teriflunomid Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Ponesimod vs. Teriflunomid OR [95 %-KI] p-Wert [b]	 RR [95 %-KI] p-Wert [b]	 RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	37/204 (18,1 %)	23/194 (11,9 %)	1,65 [0,94; 2,89] p=0,0804	1,53 [0,94; 2,48] p=0,0838	6,30 % [-0,70 %; 13,30 %] p=0,0775
Weiblich	77/363 (21,2 %)	89/372 (23,9 %)	0,86 [0,60; 1,21] p=0,3796	0,89 [0,68; 1,16] p=0,3799	-2,70 % [-8,80 %; 3,30 %] p=0,3787
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	73/349 (20,9 %)	60/342 (17,5 %)	1,24 [0,85; 1,82] p=0,2612	1,19 [0,88; 1,62] p=0,2620	3,40 % [-2,50 %; 9,20 %] p=0,2600
≥ 40 Jahre	41/218 (18,8 %)	52/224 (23,2 %)	0,77 [0,48; 1,21] p=0,2563	0,81 [0,56; 1,17] p=0,2575	-4,40 % [-12,00 %; 3,20 %] p=0,2546
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	58/233 (24,9 %)	47/239 (19,7 %)	1,35 [0,88; 2,09] p=0,1726	1,27 [0,90; 1,78] p=0,1738	5,20 % [-2,30 %; 12,70 %] p=0,1718
EU-Länder und Großbritannien	47/289 (16,3 %)	53/284 (18,7 %)	0,85 [0,55; 1,30] p=0,4498	0,87 [0,61; 1,25] p=0,4499	-2,40 % [-8,60 %; 3,80 %] p=0,4494
Nordamerika	5/32 (15,6 %)	8/24 (33,3 %)	0,37 [0,10; 1,33] p=0,1237	0,47 [0,17; 1,25] p=0,1313	-17,70 % [-40,40 %; 5,00 %] p=0,1258
Andere Länder	4/13 (30,8 %)	4/19 (21,1 %)	1,67 [0,33; 8,37] p=0,5395	1,46 [0,44; 4,82] p=0,5329	9,70 % [-21,40 %; 40,80 %] p=0,5399
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	93/473 (19,7 %)	94/471 (20,0 %)	0,98 [0,71; 1,35] p=0,9093	0,98 [0,76; 1,27] p=0,9092	-0,30 % [-5,40 %; 4,80 %] p=0,9092
> 3,5	21/94 (22,3 %)	18/95 (18,9 %)	1,23 [0,61; 2,49] p=0,5654	1,18 [0,67; 2,07] p=0,5651	3,40 % [-8,10 %; 14,90 %] p=0,5642
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	93/472 (19,7 %)	94/474 (19,8 %)	0,99 [0,72; 1,37] p=0,9607	0,99 [0,77; 1,28] p=0,9606	-0,10 % [-5,20 %; 4,90 %] p=0,9606

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
> 3,5	21/95 (22,1 %)	18/92 (19,6 %)	1,17 [0,57; 2,37] p=0,6699	1,13 [0,65; 1,98] p=0,6695	2,50 % [-9,10 %; 14,20 %] p=0,6687
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	41/243 (16,9 %)	47/245 (19,2 %)	0,85 [0,54; 1,36] p=0,5071	0,88 [0,60; 1,28] p=0,5072	-2,30 % [-9,10 %; 4,50 %] p=0,5064
Nein	73/324 (22,5 %)	65/321 (20,2 %)	1,15 [0,79; 1,67] p=0,4802	1,11 [0,83; 1,50] p=0,4803	2,30 % [-4,00 %; 8,60 %] p=0,4796
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	42/224 (18,8 %)	42/223 (18,8 %)	0,99 [0,62; 1,60] p=0,9819	1,00 [0,68; 1,46] p=0,9818	-0,10 % [-7,30 %; 7,20 %] p=0,9818
Nein	72/343 (21,0 %)	70/343 (20,4 %)	1,04 [0,72; 1,50] p=0,8506	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8505	0,60 % [-5,50 %; 6,60 %] p=0,8505
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	39/213 (18,3 %)	37/211 (17,5 %)	1,05 [0,64; 1,73] p=0,8355	1,04 [0,69; 1,57] p=0,8354	0,80 % [-6,50 %; 8,10 %] p=0,8353
Nein	75/354 (21,2 %)	75/355 (21,1 %)	1,00 [0,70; 1,44] p=0,9845	1,00 [0,76; 1,33] p=0,9845	0,10 % [-6,00 %; 6,10 %] p=0,9845
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	82/436 (18,8 %)	81/419 (19,3 %)	0,97 [0,69; 1,36] p=0,8454	0,97 [0,74; 1,28] p=0,8453	-0,50 % [-5,80 %; 4,70 %] p=0,8453
≥ 2	32/131 (24,4 %)	31/147 (21,1 %)	1,21 [0,69; 2,12] p=0,5076	1,16 [0,75; 1,79] p=0,5070	3,30 % [-6,50 %; 13,20 %] p=0,5077
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	52/226 (23,0 %)	44/256 (17,2 %)	1,44 [0,92; 2,25] p=0,1106	1,34 [0,94; 1,92] p=0,1117	5,80 % [-1,40 %; 13,00 %] p=0,1117
Nein	62/341 (18,2 %)	67/308 (21,8 %)	0,80 [0,54; 1,18] p=0,2553	0,84 [0,61; 1,14] p=0,2555	-3,60 % [-9,70 %; 2,60 %] p=0,2561

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	40/202 (19,8 %)	35/200 (17,5 %)	1,16 [0,70; 1,92] p=0,5541	1,13 [0,75; 1,70] p=0,5540	2,30 % [-5,30 %; 9,90 %] p=0,5533
Nein	74/365 (20,3 %)	77/366 (21,0 %)	0,95 [0,67; 1,37] p=0,7987	0,96 [0,72; 1,28] p=0,7986	-0,80 % [-6,60 %; 5,10 %] p=0,7985
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	113/552 (20,5 %)	109/552 (19,7 %)	1,05 [0,78; 1,40] p=0,7640	1,04 [0,82; 1,31] p=0,7639	0,70 % [-4,00 %; 5,50 %] p=0,7639
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	1/15 (6,7 %)	3/14 (21,4 %)	0,26 [0,02; 2,88] p=0,2577	0,31 [0,04; 2,65] p=0,2855	-14,80 % [-39,70 %; 10,20 %] p=0,2457
Anteil der Patienten mit einem Abfall im FSIQ-RMS-Impact - Subdomäne physischer Effekt um 15 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	69/336 (20,5 %)	58/328 (17,7 %)	1,20 [0,82; 1,77] p=0,3504	1,16 [0,85; 1,59] p=0,3509	2,90 % [-3,10 %; 8,80 %] p=0,3494
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	45/231 (19,5 %)	54/238 (22,7 %)	0,82 [0,53; 1,29] p=0,3951	0,86 [0,60; 1,22] p=0,3956	-3,20 % [-10,60 %; 4,20 %] p=0,3938

a: ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte <1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Subgruppenanalysen – Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von MS (WPAI:MS)

Tabelle 4-39 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**				**Teriflunomid**				**Ponesimod vs. Teriflunomid**	
Subgruppe	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95 %-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	186	32,42 (27,51)	29,90 (0,84)	-0,25 (1,07)	178	28,60 (25,28)	32,05 (0,86)	2,78 (1,09)	-3,03 [-6,03; -0,02] p=0,0486	-0,21 [-0,41; 0,00]
Weiblich	328	32,44 (25,44)	31,44 (0,70)	-2,44 (0,90)	337	35,40 (26,47)	33,95 (0,69)	0,84 (0,88)	-3,28 [-5,75; -0,82] p=0,0091	-0,20 [-0,35; -0,05]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Alter zu Baseline										
< 40 Jahre	322	31,40 (26,29)	27,68 (0,69)	-2,54 (0,87)	317	28,93 (25,27)	30,48 (0,69)	1,25 (0,88)	-3,79 [-6,22; -1,36] p=0,0023	-0,24 [-0,40; -0,09]
≥ 40 Jahre	192	34,17 (25,98)	36,48 (0,88)	-0,03 (1,12)	198	39,65 (26,47)	37,88 (0,86)	1,82 (1,09)	-1,85 [-4,94; 1,24] p=0,2394	-0,12 [-0,32; 0,08]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Geographische Region										
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	222	32,43 (26,18)	29,68 (0,81)	-2,15 (1,01)	230	31,83 (25,92)	31,73 (0,80)	0,39 (0,99)	-2,54 [-5,33; 0,25] p=0,0740	-0,17 [-0,35; 0,02]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
EU-Länder und Großbritannien	253	31,15 (25,45)	31,14 (0,80)	-0,99 (1,03)	248	33,35 (26,52)	33,75 (0,80)	2,71 (1,03)	-3,70 [-6,55; -0,85] p=0,0112	-0,23 [-0,40; -0,05]
Nordamerika	29	42,76 (31,04)	41,62 (2,04)	-3,80 (2,58)	20	47,00 (27,16)	40,37 (2,39)	-4,56 (2,99)	0,77 [-7,22; 8,75] p=0,8478	0,06 [-0,52; 0,63]
Andere Länder	10	35,00 (26,77)	33,02 (4,11)	1,19 (5,40)	17	28,82 (22,05)	36,49 (3,02)	5,16 (3,92)	-3,97 [-17,80; 9,81] p=0,5579	-0,23 [-1,02; 0,55]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	427	27,75 (24,59)	26,70 (0,57)	-1,25 (0,73)	427	28,62 (24,97)	29,05 (0,57)	1,77 (0,72)	-3,02 [-5,03; -1,01] p=0,0033	-0,20 [-0,34; -0,07]
> 3,5	87	55,40 (21,23)	52,43 (1,40)	-3,04 (1,81)	88	54,55 (21,22)	53,95 (1,36)	-0,61 (1,74)	-2,43 [-7,39; 2,52] p=0,3337	-0,15 [-0,44; 0,15]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	426	27,58 (24,52)	26,54 (0,57)	-1,34 (0,73)	430	28,61 (24,94)	29,04 (0,57)	1,86 (0,72)	-3,21 [-5,22; -1,20] p=0,0018	-0,21 [-0,35; -0,08]
> 3,5	88	55,91 (20,82)	53,25 (1,37)	-2,78 (1,77)	85	55,53 (20,62)	54,34 (1,36)	-0,84 (1,73)	-1,94 [-6,82; 2,94] p=0,4339	-0,12 [-0,42; 0,18]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose										
Ja	218	37,52 (26,58)	34,72 (0,80)	-2,39 (1,02)	218	36,33 (26,59)	37,07 (0,79)	0,90 (1,00)	-3,29 [-6,10; -0,47] p=0,0221	-0,22 [-0,41; -0,03]
Nein	296	28,68 (25,28)	28,30 (0,74)	-1,02 (0,94)	297	30,64 (25,76)	30,51 (0,74)	1,81 (0,94)	-2,83 [-5,44; -0,22] p=0,0334	-0,17 [-0,34; -0,01]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)										
Ja	199	37,89 (26,18)	35,39 (0,87)	-1,88 (1,11)	196	36,38 (26,36)	37,38 (0,86)	0,75 (1,09)	-2,63 [-5,70; 0,44] p=0,0932	-0,17 [-0,37; 0,03]
Nein	315	28,98 (25,63)	28,30 (0,70)	-1,41 (0,89)	319	31,00 (26,00)	30,71 (0,70)	1,84 (0,89)	-3,25 [-5,72; -0,79] p=0,0096	-0,21 [-0,36; -0,05]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)										
Ja	190	38,95 (26,45)	35,44 (0,87)	-2,40 (1,11)	185	36,32 (26,59)	37,66 (0,87)	0,71 (1,10)	-3,10 [-6,17; -0,04] p=0,0474	-0,20 [-0,41; 0,00]
Nein	324	28,61 (25,30)	28,46 (0,70)	-1,15 (0,89)	330	31,21 (25,90)	30,77 (0,70)	1,86 (0,88)	-3,00 [-5,46; -0,54] p=0,0168	-0,19 [-0,34; -0,03]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	396	31,26 (25,95)	30,02 (0,63)	-1,65 (0,80)	381	32,34 (26,15)	32,58 (0,64)	1,68 (0,81)	-3,33 [-5,57; -1,09] p=0,0037	-0,21 [-0,35; -0,07]
≥ 2	118	36,36 (26,69)	33,98 (1,10)	-1,29 (1,38)	134	35,08 (26,49)	35,19 (1,03)	0,68 (1,29)	-1,97 [-5,70; 1,75] p=0,2974	-0,13 [-0,38; 0,12]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline										
Ja	212	29,81 (23,51)	27,69 (0,81)	-2,20 (1,03)	229	29,52 (26,08)	30,62 (0,78)	1,85 (0,99)	-4,05 [-6,87; -1,24] p=0,0048	-0,27 [-0,46; -0,08]
Nein	302	34,27 (27,80)	33,39 (0,73)	-1,14 (0,93)	284	35,84 (26,15)	35,20 (0,75)	1,17 (0,95)	-2,30 [-4,91; 0,31] p=0,0838	-0,14 [-0,30; 0,02]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	176	40,40 (26,30)	35,52 (0,91)	-4,01 (1,16)	177	37,17 (26,90)	38,51 (0,90)	0,13 (1,14)	-4,13 [-7,34; -0,93] p=0,0117	-0,27 [-0,48; -0,06]
Nein	338	28,28 (25,18)	28,65 (0,68)	-0,35 (0,87)	338	30,89 (25,66)	30,52 (0,68)	2,09 (0,86)	-2,44 [-4,84; -0,04] p=0,0467	-0,15 [-0,30; 0,00]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose										
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	500	31,92 (26,02)	30,29 (0,55)	-1,55 (0,70)	503	32,21 (25,85)	32,51 (0,55)	1,44 (0,69)	-2,99 [-4,93; -1,06] p=0,0024	-0,19 [-0,32; -0,07]
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	14	50,71 (26,16)	55,20 (3,43)	-4,31 (4,22)	12	68,33 (16,97)	61,99 (3,68)	3,73 (4,49)	-8,04 [-21,10; 5,03] p=0,2164	-0,50 [-1,28; 0,29]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	310	31,90 (25,43)	29,95 (0,71)	-2,33 (0,90)	304	32,86 (26,26)	32,19 (0,72)	0,70 (0,91)	-3,03 [-5,54; -0,52] p=0,0179	-0,19 [-0,35; -0,03]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	204	33,23 (27,33)	32,62 (0,84)	-0,37 (1,08)	211	33,32 (26,27)	34,79 (0,83)	2,53 (1,05)	-2,90 [-5,87; 0,07] p=0,0558	-0,19 [-0,38; 0,01]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges'g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD < 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (*Least Square Mean*); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Tabelle 4-40 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108; MMRM-Analyse aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ponesimod**				**Teriflunomid**				**Ponesimod vs. Teriflunomid**	
Subgruppe	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**N [a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE) [b]**	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]**	**SMD [95 %-KI] [c]**
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	142	32,42 (27,51)	27,76 (1,35)	-1,98 (1,47)	132	28,60 (25,28)	31,61 (1,40)	1,95 (1,51)	-3,93 [-8,07; 0,21] p=0,0629	-0,23 [-0,46; 0,01]
Weiblich	259	32,44 (25,44)	32,50 (1,10)	-1,16 (1,18)	270	35,40 (26,47)	34,65 (1,07)	1,63 (1,15)	-2,79 [-6,03; 0,45] p=0,0912	-0,15 [-0,32; 0,02]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline										
< 40 Jahre	257	31,40 (26,29)	27,56 (1,07)	-2,06 (1,16)	252	28,93 (25,27)	30,53 (1,08)	1,14 (1,17)	-3,20 [-6,43; 0,03] p=0,0518	-0,17 [-0,35; 0,00]
≥ 40 Jahre	144	34,17 (25,98)	36,56 (1,41)	-0,22 (1,51)	150	39,65 (26,47)	38,65 (1,38)	2,70 (1,48)	-2,92 [-7,08; 1,25] p=0,1694	-0,16 [-0,39; 0,07]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108; Subgruppe: Geographische Region										
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	191	32,43 (26,18)	29,03 (1,22)	-2,31 (1,31)	195	31,83 (25,92)	31,78 (1,20)	0,41 (1,30)	-2,72 [-6,34; 0,90] p=0,1407	-0,15 [-0,35; 0,05]
EU-Länder und Großbritannien	189	31,15 (25,45)	31,95 (1,26)	-0,02 (1,36)	179	33,35 (26,52)	34,43 (1,29)	3,28 (1,39)	-3,30 [-7,12; 0,52] p=0,0903	-0,18 [-0,38; 0,03]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Nordamerika	15	42,76 (31,04)	39,26 (4,29)	-6,40 (4,53)	17	47,00 (27,16)	37,75 (4,12)	-5,90 (4,41)	-0,50 [-13,00; 12,02] p=0,9370	-0,03 [-0,72; 0,67]
Andere Länder	6	35,00 (26,77)	32,34 (8,14)	-0,45 (8,54)	11	28,82 (22,05)	41,33 (6,01)	8,17 (6,30)	-8,62 [-29,70; 12,49] p=0,4195	-0,39 [-1,40; 0,61]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	338	27,75 (24,59)	26,93 (0,91)	-0,81 (0,97)	336	28,62 (24,97)	29,43 (0,91)	2,05 (0,97)	-2,86 [-5,56; -0,16] p=0,0376	-0,16 [-0,31; -0,01]
> 3,5	63	55,40 (21,23)	50,85 (2,31)	-3,88 (2,51)	66	54,55 (21,22)	54,00 (2,26)	-0,41 (2,43)	-3,47 [-10,30; 3,39] p=0,3203	-0,17 [-0,52; 0,17]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline										
≤ 3,5	337	27,58 (24,52)	26,82 (0,91)	-0,85 (0,97)	337	28,61 (24,94)	29,52 (0,91)	2,22 (0,97)	-3,07 [-5,77; -0,38] p=0,0256	-0,17 [-0,32; -0,02]
> 3,5	64	55,91 (20,82)	51,44 (2,29)	-3,94 (2,46)	65	55,53 (20,62)	53,78 (2,27)	-1,13 (2,43)	-2,81 [-9,61; 3,99] p=0,4175	-0,14 [-0,49; 0,20]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose										
Ja	162	37,52 (26,58)	34,64 (1,30)	-1,89 (1,41)	164	36,33 (26,59)	36,72 (1,29)	0,60 (1,40)	-2,48 [-6,38; 1,42] p=0,2115	-0,14 [-0,36; 0,08]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Nein	239	28,68 (25,28)	28,25 (1,13)	-0,98 (1,22)	238	30,64 (25,76)	31,27 (1,13)	2,44 (1,22)	-3,41 [-6,80; -0,02] p=0,0486	-0,18 [-0,36; 0,00]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)										
Ja	148	37,89 (26,18)	35,33 (1,41)	-1,44 (1,52)	149	36,38 (26,36)	37,11 (1,40)	0,49 (1,51)	-1,92 [-6,13; 2,29] p=0,3702	-0,10 [-0,33; 0,12]
Nein	253	28,98 (25,63)	28,24 (1,08)	-1,30 (1,16)	253	31,00 (26,00)	31,38 (1,08)	2,41 (1,16)	-3,71 [-6,93; -0,48] p=0,0244	-0,20 [-0,38; -0,03]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)										
Ja	141	38,95 (26,45)	34,75 (1,42)	-2,49 (1,54)	141	36,32 (26,59)	37,34 (1,42)	0,38 (1,53)	-2,87 [-7,13; 1,39] p=0,1866	-0,16 [-0,39; 0,08]
Nein	260	28,61 (25,30)	28,75 (1,07)	-0,73 (1,16)	261	31,21 (25,90)	31,42 (1,07)	2,42 (1,15)	-3,15 [-6,36; 0,05] p=0,0538	-0,17 [-0,34; 0,00]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening										
≤ 1	306	31,26 (25,95)	29,63 (0,99)	-1,74 (1,07)	304	32,34 (26,15)	32,98 (0,99)	1,92 (1,07)	-3,66 [-6,63; -0,69] p=0,0156	-0,20 [-0,35; -0,04]
≥ 2	95	36,36 (26,69)	35,02 (1,71)	0,03 (1,85)	98	35,08 (26,49)	35,22 (1,67)	0,93 (1,79)	-0,90 [-5,96; 4,16] p=0,7267	-0,05 [-0,33; 0,23]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline										
Ja	167	29,81 (23,51)	27,65 (1,33)	-1,89 (1,44)	175	29,52 (26,08)	30,22 (1,29)	1,33 (1,40)	-3,22 [-7,16; 0,72] p=0,1088	-0,17 [-0,39; 0,04]
Nein	234	34,27 (27,80)	33,33 (1,11)	-0,94 (1,20)	225	35,84 (26,15)	36,08 (1,14)	2,01 (1,23)	-2,94 [-6,31; 0,42] p=0,0864	-0,16 [-0,34; 0,02]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*										
Ja	133	40,40 (26,30)	34,85 (1,48)	-3,82 (1,60)	129	37,17 (26,90)	37,86 (1,49)	-0,42 (1,60)	-3,40 [-7,85; 1,04] p=0,1334	-0,18 [-0,43; 0,06]
Nein	268	28,28 (25,18)	28,90 (1,05)	-0,08 (1,14)	273	30,89 (25,66)	31,28 (1,04)	2,72 (1,13)	-2,80 [-5,94; 0,33] p=0,0799	-0,15 [-0,32; 0,02]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose										
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	390	31,92 (26,02)	30,16 (0,87)	-1,37 (0,93)	392	32,21 (25,85)	32,86 (0,86)	1,72 (0,93)	-3,09 [-5,67; -0,51] p=0,0192	-0,17 [-0,31; -0,03]
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	11	50,71 (26,16)	57,44 (5,33)	-2,11 (5,62)	10	68,33 (16,97)	60,56 (5,63)	2,97 (5,93)	-5,08 [-21,70; 11,52] p=0,5433	-0,26 [-1,12; 0,60]

Endpunkt	Ponesimod				Teriflunomid				Ponesimod vs. Teriflunomid	
Subgruppe	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	N [a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswerte-zeitpunkt	LS-MW (SE) [b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [b]	SMD [95 %-KI] [c]
Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version										
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	250	31,90 (25,43)	29,29 (1,09)	-2,56 (1,18)	247	32,86 (26,26)	32,15 (1,10)	0,71 (1,18)	-3,27 [-6,54; 0,01] p=0,0503	-0,17 [-0,35; 0,00]
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	151	33,23 (27,33)	33,56 (1,38)	0,65 (1,49)	155	33,32 (26,27)	35,66 (1,36)	3,15 (1,47)	-2,50 [-6,61; 1,60] p=0,2313	-0,14 [-0,36; 0,09]

a: ITT-Population mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert

b: LS-MW Differenz (Änderung zu Baseline) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängige Variable; Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte, sowie Ausgangswert, EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten; die Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert angenommen.

c: SMD berechnet als Hedges'g

Eine LS-MW Differenz bzw. SMD < 0 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (*Least Square Mean*); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Subgruppenanalysen – Morbidität (Läsionslast im MRT)

Tabelle 4-41 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	31/204 (15,2 %)	64/194 (33,0 %)	0,35 [0,20; 0,60] p=0,0001	0,65 [0,50; 0,84] p=0,0012	-19,90 % [-29,20 %; -10,70 %] p<0,0001
Weiblich	71/363 (19,6 %)	114/372 (30,6 %)	0,52 [0,36; 0,75] p=0,0005	0,71 [0,58; 0,87] p=0,0012	-12,20 % [-18,90 %; -5,50 %] p=0,0003
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	80/349 (22,9 %)	128/342 (37,4 %)	0,47 [0,33; 0,68] p<0,0001	0,66 [0,55; 0,80] p<0,0001	-16,40 % [-23,70 %; -9,20 %] p<0,0001
≥ 40 Jahre	22/218 (10,1 %)	50/224 (22,3 %)	0,38 [0,21; 0,68] p=0,0012	0,73 [0,54; 0,99] p=0,0434	-13,20 % [-20,70 %; -5,60 %] p=0,0006
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	48/233 (20,6 %)	87/239 (36,4 %)	0,41 [0,26; 0,65] p=0,0001	0,65 [0,51; 0,83] p=0,0006	-17,10 % [-25,70 %; -8,60 %] p<0,0001
EU-Länder und Großbritannien	48/289 (16,6 %)	83/284 (29,2 %)	0,46 [0,29; 0,71] p=0,0005	0,66 [0,52; 0,83] p=0,0005	-14,40 % [-21,90 %; -7,00 %] p=0,0002
Nordamerika	5/32 (15,6 %)	0/24 (0,0 %)	9,80 [0,52; 186,47] p=0,9019	2,63 [0,99; 6,97] p=0,0529	21,70 % [4,90 %; 38,60 %] p=0,0115
Andere Länder	1/13 (7,7 %)	8/19 (42,1 %)	0,12 [0,01; 1,54] p=0,1031	0,58 [0,23; 1,47] p=0,2529	-37,10 % [-67,20 %; -6,90 %] p=0,0160
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	90/473 (19,0 %)	152/471 (32,3 %)	0,47 [0,34; 0,65] p<0,0001	0,68 [0,56; 0,81] p<0,0001	-14,50 % [-20,40 %; -8,60 %] p<0,0001
> 3,5	12/94 (12,8 %)	26/95 (27,4 %)	0,39 [0,17; 0,91] p=0,0290	0,74 [0,51; 1,08] p=0,1145	-16,70 % [-29,80 %; -3,60 %] p=0,0127
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	91/472 (19,3 %)	152/474 (32,1 %)	0,48 [0,35; 0,67] p<0,0001	0,69 [0,57; 0,82] p<0,0001	-14,00 % [-19,90 %; -8,10 %] p<0,0001

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]
> 3,5	11/95 (11,6 %)	26/92 (28,3 %)	0,33 [0,14; 0,78] p=0,0118	0,69 [0,47; 1,00] p=0,0506	-19,50 % [-32,60 %; -6,30 %] p=0,0037
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	43/243 (17,7 %)	75/245 (30,6 %)	0,46 [0,29; 0,73] p=0,0011	0,66 [0,51; 0,85] p=0,0010	-15,00 % [-23,30 %; -6,70 %] p=0,0004
Nein	59/324 (18,2 %)	103/321 (32,1 %)	0,46 [0,31; 0,68] p=0,0001	0,71 [0,57; 0,88] p=0,0019	-14,70 % [-21,80 %; -7,50 %] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	41/224 (18,3 %)	71/223 (31,8 %)	0,44 [0,27; 0,72] p=0,0010	0,63 [0,49; 0,82] p=0,0005	-16,00 % [-24,70 %; -7,30 %] p=0,0003
Nein	61/343 (17,8 %)	107/343 (31,2 %)	0,47 [0,32; 0,70] p=0,0001	0,73 [0,59; 0,90] p=0,0032	-14,10 % [-21,00 %; -7,20 %] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	38/213 (17,8 %)	67/211 (31,8 %)	0,46 [0,28; 0,76] p=0,0024	0,66 [0,51; 0,85] p=0,0016	-16,00 % [-25,00 %; -7,10 %] p=0,0004
Nein	64/354 (18,1 %)	111/355 (31,3 %)	0,46 [0,32; 0,68] p<0,0001	0,71 [0,57; 0,87] p=0,0011	-14,10 % [-20,90 %; -7,30 %] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	69/436 (15,8 %)	131/419 (31,3 %)	0,41 [0,28; 0,58] p<0,0001	0,66 [0,54; 0,80] p<0,0001	-16,80 % [-22,90 %; -10,70 %] p<0,0001
≥ 2	33/131 (25,2 %)	47/147 (32,0 %)	0,59 [0,33; 1,08] p=0,0879	0,78 [0,58; 1,06] p=0,1169	-8,40 % [-19,80 %; 3,10 %] p=0,1518
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	74/226 (32,7 %)	128/256 (50,0 %)	0,46 [0,32; 0,68] p<0,0001	0,69 [0,57; 0,84] p=0,0002	-18,70 % [-27,70 %; -9,70 %] p<0,0001
Nein	28/341 (8,2 %)	50/308 (16,2 %)	0,46 [0,28; 0,75] p=0,0021	0,76 [0,58; 0,99] p=0,0445	-9,00 % [-14,60 %; -3,30 %] p=0,0020
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	41/202 (20,3 %)	64/200 (32,0 %)	0,55 [0,33; 0,91] p=0,0203	0,70 [0,54; 0,91] p=0,0086	-13,40 % [-22,70 %; -4,10 %] p=0,0047

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]
Nein	61/365 (16,7 %)	114/366 (31,1 %)	0,41 [0,28; 0,61] p<0,0001	0,68 [0,55; 0,83] p=0,0002	-15,60 % [-22,30 %; -9,00 %] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	101/552 (18,3 %)	173/552 (31,3 %)	0,47 [0,34; 0,63] p<0,0001	0,69 [0,59; 0,82] p<0,0001	-14,30 % [-19,80 %; -8,80 %] p<0,0001
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	1/15 (6,7 %)	5/14 (35,7 %)	0,20 [0,01; 3,66] p=0,2779	0,47 [0,18; 1,21] p=0,1174	-37,10 % [-70,40 %; -3,80 %] p=0,0290
Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	62/336 (18,5 %)	111/328 (33,8 %)	0,41 [0,28; 0,61] p<0,0001	0,67 [0,54; 0,82] p=0,0001	-16,80 % [-23,90 %; -9,60 %] p<0,0001
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	40/231 (17,3 %)	67/238 (28,2 %)	0,53 [0,33; 0,86] p=0,0111	0,72 [0,55; 0,93] p=0,0130	-12,10 % [-20,40 %; -3,90 %] p=0,0039

a: ITT-Population
b: OR inklusive 95 %-KI und p-Wert t berechnet mittels Logistischer Regression adjustiert bezüglich EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2).
c: RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Ein OR bzw. RR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-42 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	107/204 (52,5 %)	129/194 (66,5 %)	0,47 [0,29; 0,78] p=0,0031	0,81 [0,71; 0,92] p=0,0011	-16,50 % [-26,20 %; -6,90 %] p=0,0008

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]
Weiblich	194/363 (53,4 %)	235/372 (63,2 %)	0,64 [0,46; 0,89] p=0,0079	0,85 [0,77; 0,95] p=0,0034	-10,90 % [-18,10 %; -3,70 %] p=0,0031
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	223/349 (63,9 %)	248/342 (72,5 %)	0,61 [0,42; 0,89] p=0,0102	0,87 [0,80; 0,95] p=0,0017	-10,70 % [-17,50 %; -3,90 %] p=0,0021
≥ 40 Jahre	78/218 (35,8 %)	116/224 (51,8 %)	0,49 [0,32; 0,76] p=0,0012	0,76 [0,64; 0,91] p=0,0021	-17,30 % [-27,00 %; -7,60 %] p=0,0005
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	139/233 (59,7 %)	167/239 (69,9 %)	0,57 [0,37; 0,87] p=0,0103	0,84 [0,75; 0,95] p=0,0057	-11,90 % [-20,50 %; -3,40 %] p=0,0062
EU-Länder und Großbritannien	145/289 (50,2 %)	174/284 (61,3 %)	0,59 [0,40; 0,86] p=0,0063	0,82 [0,73; 0,93] p=0,0017	-13,20 % [-21,50 %; -4,90 %] p=0,0018
Nordamerika	12/32 (37,5 %)	11/24 (45,8 %)	0,74 [0,20; 2,79] p=0,6566	1,00 [0,66; 1,51] p=1,0000	-5,00 % [-34,60 %; 24,60 %] p=0,7405
Andere Länder	5/13 (38,5 %)	12/19 (63,2 %)	0,47 [0,07; 3,07] p=0,4272	0,73 [0,41; 1,29] p=0,2812	-25,10 % [-61,70 %; 11,40 %] p=0,1776
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	257/473 (54,3 %)	306/471 (65,0 %)	0,59 [0,44; 0,80] p=0,0007	0,84 [0,77; 0,92] p=0,0002	-12,10 % [-18,40 %; -5,80 %] p=0,0002
> 3,5	44/94 (46,8 %)	58/95 (61,1 %)	0,54 [0,28; 1,05] p=0,0687	0,81 [0,66; 0,99] p=0,0425	-16,20 % [-30,80 %; -1,60 %] p=0,0297
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	256/472 (54,2 %)	309/474 (65,2 %)	0,58 [0,43; 0,79] p=0,0005	0,84 [0,77; 0,92] p=0,0002	-12,20 % [-18,50 %; -5,90 %] p=0,0001
> 3,5	45/95 (47,4 %)	55/92 (59,8 %)	0,58 [0,30; 1,13] p=0,1071	0,81 [0,66; 1,00] p=0,0453	-15,40 % [-30,20 %; -0,60 %] p=0,0408
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	118/243 (48,6 %)	160/245 (65,3 %)	0,46 [0,30; 0,70] p=0,0004	0,78 [0,69; 0,89] p=0,0002	-18,20 % [-27,00 %; -9,30 %] p<0,0001

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]
Nein	183/324 (56,5 %)	204/321 (63,6 %)	0,70 [0,49; 1,01] p=0,0554	0,88 [0,79; 0,98] p=0,0195	-8,70 % [-16,30 %; -1,10 %] p=0,0249
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	111/224 (49,6 %)	144/223 (64,6 %)	0,51 [0,33; 0,80] p=0,0034	0,80 [0,70; 0,92] p=0,0013	-16,30 % [-25,50 %; -7,00 %] p=0,0006
Nein	190/343 (55,4 %)	220/343 (64,1 %)	0,64 [0,45; 0,91] p=0,0121	0,86 [0,77; 0,95] p=0,0047	-10,50 % [-17,90 %; -3,10 %] p=0,0055
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	105/213 (49,3 %)	137/211 (64,9 %)	0,54 [0,34; 0,86] p=0,0087	0,81 [0,71; 0,93] p=0,0028	-16,00 % [-25,50 %; -6,50 %] p=0,0010
Nein	196/354 (55,4 %)	227/355 (63,9 %)	0,62 [0,44; 0,87] p=0,0059	0,85 [0,77; 0,94] p=0,0024	-10,80 % [-18,10 %; -3,50 %] p=0,0036
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	227/436 (52,1 %)	265/419 (63,2 %)	0,62 [0,46; 0,85] p=0,0028	0,85 [0,77; 0,94] p=0,0009	-11,90 % [-18,60 %; -5,20 %] p=0,0005
≥ 2	74/131 (56,5 %)	99/147 (67,3 %)	0,45 [0,25; 0,82] p=0,0086	0,81 [0,69; 0,95] p=0,0080	-14,80 % [-26,20 %; -3,50 %] p=0,0106
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	170/226 (75,2 %)	215/256 (84,0 %)	0,52 [0,31; 0,85] p=0,0101	0,90 [0,83; 0,98] p=0,0113	-9,10 % [-15,90 %; -2,20 %] p=0,0094
Nein	131/341 (38,4 %)	149/308 (48,4 %)	0,62 [0,45; 0,86] p=0,0042	0,81 [0,70; 0,93] p=0,0038	-11,90 % [-20,00 %; -3,80 %] p=0,0039
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	104/202 (51,5 %)	134/200 (67,0 %)	0,51 [0,32; 0,81] p=0,0049	0,80 [0,70; 0,92] p=0,0014	-16,70 % [-26,30 %; -7,10 %] p=0,0007
Nein	197/365 (54,0 %)	230/366 (62,8 %)	0,63 [0,45; 0,88] p=0,0071	0,86 [0,77; 0,95] p=0,0037	-10,50 % [-17,80 %; -3,30 %] p=0,0043

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	296/552 (53,6 %)	357/552 (64,7 %)	0,59 [0,44; 0,78] p=0,0002	0,84 [0,77; 0,91] p<0,0001	-12,30 % [-18,20 %; -6,50 %] p<0,0001
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	5/15 (33,3 %)	7/14 (50,0 %)	0,61 [0,07; 5,50] p=0,6618	0,68 [0,39; 1,17] p=0,1648	-28,30 % [-68,10 %; 11,50 %] p=0,1630
Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	183/336 (54,5 %)	215/328 (65,5 %)	0,56 [0,39; 0,80] p=0,0015	0,84 [0,76; 0,93] p=0,0011	-12,60 % [-20,10 %; -5,20 %] p=0,0009
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	118/231 (51,1 %)	149/238 (62,6 %)	0,63 [0,41; 0,96] p=0,0322	0,83 [0,72; 0,95] p=0,0065	-12,90 % [-22,00 %; -3,90 %] p=0,0052

a: ITT-Population

b: OR inklusive 95 %-KI und p-Wert t berechnet mittels Logistischer Regression adjustiert bezüglich EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2).
c: RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Ein OR bzw. RR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-43 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	**Ponesimod**		**Teriflunomid**		**Ponesimod vs. Teriflunomid**
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	**Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI]** [b]	**Anzahl der Patienten in der Auswertung N** [a]	**Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI]** [b]	**Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert** [b]
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	204	1,29 [1,00; 1,65]	194	4,67 [3,71; 5,90]	0,28 [0,20; 0,39] p<0,0001
Weiblich	363	1,45 [1,22; 1,72]	372	2,41 [2,03; 2,85]	0,60 [0,47; 0,77] p<0,0001
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	349	1,89 [1,60; 2,23]	342	4,60 [3,92; 5,40]	0,41 [0,33; 0,52] p<0,0001
≥ 40 Jahre	218	0,70 [0,53; 0,92]	224	1,30 [1,01; 1,67]	0,54 [0,37; 0,78] p=0,0012
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	233	1,84 [1,51; 2,26]	239	3,23 [2,66; 3,93]	0,57 [0,43; 0,76] p<0,0001
EU-Länder und Großbritannien	289	1,16 [0,93; 1,43]	284	2,72 [2,23; 3,32]	0,42 [0,32; 0,57] p<0,0001
Nordamerika	32	0,67 [0,36; 1,26]	24	0,80 [0,39; 1,68]	0,83 [0,32; 2,21] p=0,7163

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Andere Länder	13	0,81 [0,25; 2,57]	19	6,51 [2,95; 14,37]	0,12 [0,03; 0,53] p=0,0050
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	473	1,43 [1,22; 1,67]	471	3,11 [2,68; 3,61]	0,46 [0,37; 0,57] p<0,0001
> 3,5	94	1,23 [0,82; 1,83]	95	3,46 [2,41; 4,97]	0,35 [0,21; 0,61] p=0,0002
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	472	1,44 [1,23; 1,69]	474	3,10 [2,67; 3,59]	0,47 [0,38; 0,58] p<0,0001
> 3,5	95	1,17 [0,78; 1,73]	92	3,49 [2,42; 5,03]	0,33 [0,19; 0,57] p<0,0001
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	243	1,37 [1,09; 1,73]	245	3,07 [2,47; 3,80]	0,45 [0,33; 0,61] p<0,0001
Nein	324	1,43 [1,18; 1,72]	321	3,20 [2,67; 3,83]	0,45 [0,34; 0,58] p<0,0001

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	224	1,50 [1,19; 1,89]	223	2,91 [2,33; 3,63]	0,52 [0,37; 0,71] p<0,0001
Nein	343	1,35 [1,12; 1,62]	343	3,33 [2,79; 3,96]	0,41 [0,31; 0,52] p<0,0001
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	213	1,51 [1,19; 1,92]	211	2,95 [2,35; 3,70]	0,51 [0,37; 0,71] p<0,0001
Nein	354	1,33 [1,11; 1,60]	355	3,29 [2,77; 3,91]	0,41 [0,32; 0,52] p<0,0001
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	436	1,26 [1,07; 1,49]	419	2,95 [2,52; 3,46]	0,43 [0,34; 0,54] p<0,0001
≥ 2	131	1,85 [1,39; 2,48]	147	3,25 [2,49; 4,23]	0,57 [0,38; 0,85] p=0,0057

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	226	3,10 [2,57; 3,74]	256	6,25 [5,28; 7,40]	0,50 [0,39; 0,64] p<0,0001
Nein	341	0,75 [0,60; 0,95]	308	1,89 [1,50; 2,38]	0,40 [0,29; 0,55] p<0,0001
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	202	1,63 [1,28; 2,08]	200	3,44 [2,74; 4,33]	0,47 [0,34; 0,66] p<0,0001
Nein	365	1,28 [1,07; 1,53]	366	3,01 [2,54; 3,57]	0,42 [0,33; 0,55] p<0,0001
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	552	1,43 [1,24; 1,66]	552	3,19 [2,77; 3,66]	0,45 [0,37; 0,55] p<0,0001
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	15	0,42 [0,15; 1,14]	14	1,38 [0,53; 3,58]	0,30 [0,07; 1,35] p=0,1168

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Anzahl der Patienten in der Auswertung N [a]	Mittlere Inzidenzrate [95 %-KI] [b]	Inzidenzratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert [b]
Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	336	1,59 [1,33; 1,90]	328	3,21 [2,70; 3,82]	0,49 [0,39; 0,64] p<0,0001
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	231	1,15 [0,90; 1,46]	238	2,84 [2,28; 3,54]	0,40 [0,29; 0,56] p<0,0001

a: ITT-Population

b: adjustierte jährliche Schubrate inklusive 95 %-KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis inklusive 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich) berechnet mittels Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS (eCRF)-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable

Ein Ratenverhältnis < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n.b.: nicht berechenbar

Subgruppenanalysen – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF–36)

Tabelle 4-44 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	13/204 (6,4 %)	16/194 (8,2 %)	0,76 [0,35; 1,62] p=0,4725	0,77 [0,38; 1,56] p=0,4733	-1,90 % [-7,00 %; 3,20 %] p=0,4730
Weiblich	45/363 (12,4 %)	50/372 (13,4 %)	0,91 [0,59; 1,40] p=0,6733	0,92 [0,63; 1,34] p=0,6733	-1,00 % [-5,90 %; 3,80 %] p=0,6729
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	43/349 (12,3 %)	35/342 (10,2 %)	1,23 [0,77; 1,98] p=0,3864	1,20 [0,79; 1,83] p=0,3870	2,10 % [-2,60 %; 6,80 %] p=0,3854
≥ 40 Jahre	15/218 (6,9 %)	31/224 (13,8 %)	0,46 [0,24; 0,88] p=0,0167	0,50 [0,28; 0,90] p=0,0198	-7,00 % [-12,60 %; -1,30 %] p=0,0155
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	26/233 (11,2 %)	23/239 (9,6 %)	1,18 [0,65; 2,13] p=0,5849	1,16 [0,68; 1,97] p=0,5850	1,50 % [-4,00 %; 7,00 %] p=0,5847
EU-Länder und Großbritannien	27/289 (9,3 %)	31/284 (10,9 %)	0,84 [0,49; 1,45] p=0,5329	0,86 [0,53; 1,40] p=0,5331	-1,60 % [-6,50 %; 3,40 %] p=0,5326
Nordamerika	3/32 (9,4 %)	8/24 (33,3 %)	0,21 [0,05; 0,89] p=0,0269	0,28 [0,08; 0,95] p=0,0410	-24,00 % [-45,40 %; -2,60 %] p=0,0282
Andere Länder	2/13 (15,4 %)	4/19 (21,1 %)	0,68 [0,10; 4,41] p=0,6913	0,73 [0,16; 3,42] p=0,6905	-5,70 % [-32,50 %; 21,20 %] p=0,6790
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	46/473 (9,7 %)	48/471 (10,2 %)	0,95 [0,62; 1,45] p=0,8112	0,95 [0,65; 1,40] p=0,8111	-0,50 % [-4,30 %; 3,40 %] p=0,8111
> 3,5	12/94 (12,8 %)	18/95 (18,9 %)	0,63 [0,28; 1,39] p=0,2462	0,67 [0,34; 1,32] p=0,2498	-6,20 % [-16,60 %; 4,20 %] p=0,2428

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	46/472 (9,7 %)	50/474 (10,5 %)	0,92 [0,60; 1,40] p=0,6828	0,92 [0,63; 1,35] p=0,6828	-0,80 % [-4,70 %; 3,00 %] p=0,6826
> 3,5	12/95 (12,6 %)	16/92 (17,4 %)	0,69 [0,30; 1,54] p=0,3631	0,73 [0,36; 1,45] p=0,3647	-4,80 % [-15,00 %; 5,50 %] p=0,3617
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	22/243 (9,1 %)	35/245 (14,3 %)	0,60 [0,34; 1,05] p=0,0723	0,63 [0,38; 1,05] p=0,0754	-5,20 % [-10,90 %; 0,40 %] p=0,0708
Nein	36/324 (11,1 %)	31/321 (9,7 %)	1,17 [0,70; 1,94] p=0,5454	1,15 [0,73; 1,81] p=0,5456	1,50 % [-3,30 %; 6,20 %] p=0,5449
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	23/224 (10,3 %)	28/223 (12,6 %)	0,80 [0,44; 1,43] p=0,4473	0,82 [0,49; 1,38] p=0,4478	-2,30 % [-8,20 %; 3,60 %] p=0,4465
Nein	35/343 (10,2 %)	38/343 (11,1 %)	0,91 [0,56; 1,48] p=0,7105	0,92 [0,60; 1,42] p=0,7104	-0,90 % [-5,50 %; 3,70 %] p=0,7103
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	20/213 (9,4 %)	27/211 (12,8 %)	0,71 [0,38; 1,30] p=0,2645	0,73 [0,42; 1,27] p=0,2665	-3,40 % [-9,40 %; 2,60 %] p=0,2635
Nein	38/354 (10,7 %)	39/355 (11,0 %)	0,97 [0,61; 1,56] p=0,9144	0,98 [0,64; 1,49] p=0,9143	-0,30 % [-4,80 %; 4,30 %] p=0,9143
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	44/436 (10,1 %)	50/419 (11,9 %)	0,83 [0,54; 1,27] p=0,3898	0,85 [0,58; 1,24] p=0,3902	-1,80 % [-6,00 %; 2,40 %] p=0,3900
≥ 2	14/131 (10,7 %)	16/147 (10,9 %)	0,98 [0,46; 2,09] p=0,9579	0,98 [0,50; 1,93] p=0,9578	-0,20 % [-7,50 %; 7,10 %] p=0,9578

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	26/226 (11,5 %)	23/256 (9,0 %)	1,32 [0,73; 2,38] p=0,3614	1,28 [0,75; 2,18] p=0,3621	2,50 % [-2,90 %; 8,00 %] p=0,3638
Nein	32/341 (9,4 %)	43/308 (14,0 %)	0,64 [0,39; 1,04] p=0,0688	0,67 [0,44; 1,03] p=0,0708	-4,60 % [-9,50 %; 0,40 %] p=0,0703
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	22/202 (10,9 %)	25/200 (12,5 %)	0,86 [0,47; 1,57] p=0,6161	0,87 [0,51; 1,49] p=0,6161	-1,60 % [-7,90 %; 4,70 %] p=0,6157
Nein	36/365 (9,9 %)	41/366 (11,2 %)	0,87 [0,54; 1,39] p=0,5556	0,88 [0,58; 1,34] p=0,5557	-1,30 % [-5,80 %; 3,10 %] p=0,5552
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	57/552 (10,3 %)	65/552 (11,8 %)	0,86 [0,59; 1,26] p=0,4427	0,88 [0,63; 1,23] p=0,4430	-1,40 % [-5,10 %; 2,20 %] p=0,4424
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	1/15 (6,7 %)	1/14 (7,1 %)	0,93 [0,05; 16,42] p=0,9604	0,93 [0,06; 13,54] p=0,9597	-0,50 % [-19,00 %; 18,00 %] p=0,9597
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	37/336 (11,0 %)	35/328 (10,7 %)	1,04 [0,64; 1,69] p=0,8877	1,03 [0,67; 1,60] p=0,8876	0,30 % [-4,40 %; 5,10 %] p=0,8876
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	21/231 (9,1 %)	31/238 (13,0 %)	0,67 [0,37; 1,20] p=0,1753	0,70 [0,41; 1,18] p=0,1782	-3,90 % [-9,60 %; 1,70 %] p=0,1730

a: ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte <1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-45 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Teriflunomid Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Ponesimod vs. Teriflunomid OR [95 %-KI] p-Wert [b]	 RR [95 %-KI] p-Wert [b]	 RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	21/204 (10,3 %)	37/194 (19,1 %)	0,49 [0,27; 0,87] p=0,0132	0,54 [0,33; 0,89] p=0,0152	-8,80 % [-15,70 %; -1,90 %] p=0,0130
Weiblich	44/363 (12,1 %)	66/372 (17,7 %)	0,64 [0,42; 0,97] p=0,0328	0,68 [0,48; 0,97] p=0,0344	-5,60 % [-10,80 %; -0,50 %] p=0,0318
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	36/349 (10,3 %)	62/342 (18,1 %)	0,52 [0,33; 0,81] p=0,0033	0,57 [0,39; 0,83] p=0,0039	-7,80 % [-13,00 %; -2,60 %] p=0,0031
≥ 40 Jahre	29/218 (13,3 %)	41/224 (18,3 %)	0,69 [0,41; 1,15] p=0,1504	0,73 [0,47; 1,13] p=0,1528	-5,00 % [-11,80 %; 1,80 %] p=0,1483
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	29/233 (12,4 %)	40/239 (16,7 %)	0,71 [0,42; 1,19] p=0,1876	0,74 [0,48; 1,16] p=0,1897	-4,30 % [-10,60 %; 2,10 %] p=0,1857
EU-Länder und Großbritannien	29/289 (10,0 %)	55/284 (19,4 %)	0,46 [0,29; 0,75] p=0,0016	0,52 [0,34; 0,79] p=0,0021	-9,30 % [-15,10 %; -3,60 %] p=0,0015
Nordamerika	4/32 (12,5 %)	5/24 (20,8 %)	0,54 [0,13; 2,29] p=0,4050	0,60 [0,18; 2,00] p=0,4055	-8,30 % [-28,20 %; 11,50 %] p=0,4114
Andere Länder	3/13 (23,1 %)	3/19 (15,8 %)	1,60 [0,27; 9,53] p=0,6097	1,46 [0,35; 6,15] p=0,6046	7,30 % [-20,90 %; 35,50 %] p=0,6121
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	47/473 (9,9 %)	87/471 (18,5 %)	0,49 [0,33; 0,71] p=0,0002	0,54 [0,39; 0,75] p=0,0002	-8,50 % [-13,00 %; -4,10 %] p=0,0002
> 3,5	18/94 (19,1 %)	16/95 (16,8 %)	1,17 [0,56; 2,46] p=0,6805	1,14 [0,62; 2,09] p=0,6800	2,30 % [-8,60 %; 13,30 %] p=0,6797
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	48/472 (10,2 %)	89/474 (18,8 %)	0,49 [0,34; 0,71] p=0,0002	0,54 [0,39; 0,75] p=0,0002	-8,60 % [-13,10 %; -4,20 %] p=0,0001

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
> 3,5	17/95 (17,9 %)	14/92 (15,2 %)	1,21 [0,56; 2,63] p=0,6235	1,18 [0,62; 2,25] p=0,6233	2,70 % [-8,00 %; 13,30 %] p=0,6220
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	27/243 (11,1 %)	46/245 (18,8 %)	0,54 [0,32; 0,90] p=0,0177	0,59 [0,38; 0,92] p=0,0197	-7,70 % [-14,00 %; -1,40 %] p=0,0169
Nein	38/324 (11,7 %)	57/321 (17,8 %)	0,61 [0,40; 0,96] p=0,0309	0,66 [0,45; 0,97] p=0,0326	-6,00 % [-11,50 %; -0,60 %] p=0,0303
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	29/224 (12,9 %)	40/223 (17,9 %)	0,68 [0,41; 1,14] p=0,1447	0,72 [0,47; 1,12] p=0,1469	-5,00 % [-11,70 %; 1,70 %] p=0,1434
Nein	36/343 (10,5 %)	63/343 (18,4 %)	0,52 [0,34; 0,81] p=0,0034	0,57 [0,39; 0,84] p=0,0040	-7,90 % [-13,10 %; -2,60 %] p=0,0032
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	26/213 (12,2 %)	39/211 (18,5 %)	0,61 [0,36; 1,05] p=0,0732	0,66 [0,42; 1,04] p=0,0760	-6,30 % [-13,10 %; 0,60 %] p=0,0720
Nein	39/354 (11,0 %)	64/355 (18,0 %)	0,56 [0,37; 0,86] p=0,0081	0,61 [0,42; 0,89] p=0,0091	-7,00 % [-12,20 %; -1,90 %] p=0,0077
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	47/436 (10,8 %)	80/419 (19,1 %)	0,51 [0,35; 0,76] p=0,0006	0,56 [0,40; 0,79] p=0,0008	-8,30 % [-13,10 %; -3,60 %] p=0,0006
≥ 2	18/131 (13,7 %)	23/147 (15,6 %)	0,86 [0,44; 1,67] p=0,6552	0,88 [0,50; 1,55] p=0,6552	-1,90 % [-10,20 %; 6,40 %] p=0,6535
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	24/226 (10,6 %)	48/256 (18,8 %)	0,52 [0,30; 0,87] p=0,0125	0,57 [0,36; 0,89] p=0,0146	-8,10 % [-14,40 %; -1,90 %] p=0,0107
Nein	41/341 (12,0 %)	55/308 (17,9 %)	0,63 [0,41; 0,97] p=0,0367	0,67 [0,46; 0,98] p=0,0381	-5,80 % [-11,30 %; -0,30 %] p=0,0375

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	25/202 (12,4 %)	34/200 (17,0 %)	0,69 [0,40; 1,21] p=0,1908	0,73 [0,45; 1,17] p=0,1930	-4,60 % [-11,50 %; 2,30 %] p=0,1896
Nein	40/365 (11,0 %)	69/366 (18,9 %)	0,53 [0,35; 0,81] p=0,0028	0,58 [0,41; 0,83] p=0,0033	-7,90 % [-13,00 %; -2,80 %] p=0,0026
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	64/552 (11,6 %)	101/552 (18,3 %)	0,59 [0,42; 0,82] p=0,0018	0,63 [0,47; 0,85] p=0,0021	-6,70 % [-10,90 %; -2,50 %] p=0,0017
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	1/15 (6,7 %)	2/14 (14,3 %)	0,43 [0,03; 5,33] p=0,5083	0,47 [0,05; 4,60] p=0,5137	-7,60 % [-29,90 %; 14,60 %] p=0,5022
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	38/336 (11,3 %)	59/328 (18,0 %)	0,58 [0,38; 0,90] p=0,0149	0,63 [0,43; 0,92] p=0,0162	-6,70 % [-12,00 %; -1,30 %] p=0,0146
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	27/231 (11,7 %)	44/238 (18,5 %)	0,58 [0,35; 0,98] p=0,0402	0,63 [0,41; 0,98] p=0,0428	-6,80 % [-13,20 %; -0,40 %] p=0,0386

a: ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte <1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-46 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	41/204 (20,1 %)	38/194 (19,6 %)	1,03 [0,63; 1,69] p=0,8986	1,03 [0,69; 1,52] p=0,8985	0,50 % [-7,30 %; 8,30 %] p=0,8984
Weiblich	75/363 (20,7 %)	84/372 (22,6 %)	0,89 [0,63; 1,27] p=0,5277	0,92 [0,69; 1,21] p=0,5278	-1,90 % [-7,90 %; 4,00 %] p=0,5272
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	75/349 (21,5 %)	76/342 (22,2 %)	0,96 [0,67; 1,37] p=0,8160	0,97 [0,73; 1,28] p=0,8159	-0,70 % [-6,90 %; 5,40 %] p=0,8159
≥ 40 Jahre	41/218 (18,8 %)	46/224 (20,5 %)	0,90 [0,56; 1,43] p=0,6481	0,92 [0,63; 1,34] p=0,6480	-1,70 % [-9,10 %; 5,70 %] p=0,6475
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	55/233 (23,6 %)	62/239 (25,9 %)	0,88 [0,58; 1,34] p=0,5571	0,91 [0,66; 1,25] p=0,5571	-2,30 % [-10,10 %; 5,40 %] p=0,5564
EU-Länder und Großbritannien	54/289 (18,7 %)	48/284 (16,9 %)	1,13 [0,74; 1,74] p=0,5771	1,11 [0,78; 1,57] p=0,5771	1,80 % [-4,50 %; 8,00 %] p=0,5765
Nordamerika	5/32 (15,6 %)	6/24 (25,0 %)	0,56 [0,15; 2,10] p=0,3865	0,63 [0,22; 1,81] p=0,3858	-9,40 % [-30,80 %; 12,00 %] p=0,3908
Andere Länder	2/13 (15,4 %)	6/19 (31,6 %)	0,39 [0,07; 2,36] p=0,3065	0,49 [0,12; 2,05] p=0,3265	-16,20 % [-44,90 %; 12,50 %] p=0,2681
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	101/473 (21,4 %)	99/471 (21,0 %)	1,02 [0,75; 1,39] p=0,9001	1,02 [0,79; 1,30] p=0,9001	0,30 % [-4,90 %; 5,50 %] p=0,9001
> 3,5	15/94 (16,0 %)	23/95 (24,2 %)	0,59 [0,29; 1,23] p=0,1580	0,66 [0,37; 1,18] p=0,1623	-8,30 % [-19,60 %; 3,10 %] p=0,1544
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	101/472 (21,4 %)	99/474 (20,9 %)	1,03 [0,76; 1,41] p=0,8471	1,02 [0,80; 1,31] p=0,8470	0,50 % [-4,70 %; 5,70 %] p=0,8470

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
> 3,5	15/95 (15,8 %)	23/92 (25,0 %)	0,56 [0,27; 1,16] p=0,1186	0,63 [0,35; 1,13] p=0,1229	-9,20 % [-20,70 %; 2,30 %] p=0,1162
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	46/243 (18,9 %)	50/245 (20,4 %)	0,91 [0,58; 1,42] p=0,6816	0,93 [0,65; 1,33] p=0,6814	-1,50 % [-8,50 %; 5,60 %] p=0,6812
Nein	70/324 (21,6 %)	72/321 (22,4 %)	0,95 [0,66; 1,38] p=0,8006	0,96 [0,72; 1,29] p=0,8004	-0,80 % [-7,20 %; 5,60 %] p=0,8004
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	44/224 (19,6 %)	47/223 (21,1 %)	0,92 [0,58; 1,45] p=0,7070	0,93 [0,65; 1,34] p=0,7068	-1,40 % [-8,90 %; 6,00 %] p=0,7067
Nein	72/343 (21,0 %)	75/343 (21,9 %)	0,95 [0,66; 1,37] p=0,7803	0,96 [0,72; 1,28] p=0,7802	-0,90 % [-7,00 %; 5,30 %] p=0,7801
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	39/213 (18,3 %)	44/211 (20,9 %)	0,85 [0,53; 1,38] p=0,5098	0,88 [0,60; 1,29] p=0,5098	-2,50 % [-10,10 %; 5,00 %] p=0,5092
Nein	77/354 (21,8 %)	78/355 (22,0 %)	0,99 [0,69; 1,41] p=0,9434	0,99 [0,75; 1,31] p=0,9434	-0,20 % [-6,30 %; 5,90 %] p=0,9434
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	89/436 (20,4 %)	91/419 (21,7 %)	0,92 [0,67; 1,28] p=0,6399	0,94 [0,72; 1,22] p=0,6398	-1,30 % [-6,80 %; 4,20 %] p=0,6398
≥ 2	27/131 (20,6 %)	31/147 (21,1 %)	0,97 [0,54; 1,74] p=0,9222	0,98 [0,62; 1,55] p=0,9221	-0,50 % [-10,00 %; 9,10 %] p=0,9220
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	51/226 (22,6 %)	58/256 (22,7 %)	0,99 [0,65; 1,53] p=0,9812	1,00 [0,71; 1,39] p=0,9812	-0,10 % [-7,60 %; 7,40 %] p=0,9812
Nein	65/341 (19,1 %)	64/308 (20,8 %)	0,90 [0,61; 1,32] p=0,5843	0,92 [0,67; 1,25] p=0,5840	-1,70 % [-7,90 %; 4,40 %] p=0,5845

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	35/202 (17,3 %)	42/200 (21,0 %)	0,79 [0,48; 1,30] p=0,3500	0,82 [0,55; 1,24] p=0,3506	-3,70 % [-11,40 %; 4,00 %] p=0,3490
Nein	81/365 (22,2 %)	80/366 (21,9 %)	1,02 [0,72; 1,45] p=0,9133	1,01 [0,77; 1,33] p=0,9133	0,30 % [-5,70 %; 6,30 %] p=0,9133
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	112/552 (20,3 %)	116/552 (21,0 %)	0,96 [0,71; 1,28] p=0,7663	0,97 [0,77; 1,22] p=0,7662	-0,70 % [-5,50 %; 4,10 %] p=0,7662
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	4/15 (26,7 %)	6/14 (42,9 %)	0,48 [0,10; 2,31] p=0,3678	0,62 [0,22; 1,75] p=0,3687	-16,20 % [-50,40 %; 18,10 %] p=0,3541
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	72/336 (21,4 %)	81/328 (24,7 %)	0,83 [0,58; 1,19] p=0,3180	0,87 [0,66; 1,15] p=0,3183	-3,30 % [-9,70 %; 3,10 %] p=0,3175
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	44/231 (19,0 %)	41/238 (17,2 %)	1,13 [0,71; 1,81] p=0,6092	1,11 [0,75; 1,63] p=0,6090	1,80 % [-5,20 %; 8,80 %] p=0,6089

a: ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte <1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-47 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Teriflunomid Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Ponesimod vs. Teriflunomid OR [95 %-KI] p-Wert [b]	 RR [95 %-KI] p-Wert [b]	 RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	39/204 (19,1 %)	42/194 (21,6 %)	0,85 [0,53; 1,39] p=0,5311	0,88 [0,60; 1,30] p=0,5309	-2,50 % [-10,50 %; 5,40 %] p=0,5309
Weiblich	93/363 (25,6 %)	91/372 (24,5 %)	1,06 [0,76; 1,49] p=0,7174	1,05 [0,81; 1,34] p=0,7173	1,20 % [-5,10 %; 7,40 %] p=0,7173
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Alter zu Baseline					
< 40 Jahre	87/349 (24,9 %)	74/342 (21,6 %)	1,20 [0,84; 1,71] p=0,3066	1,15 [0,88; 1,51] p=0,3071	3,30 % [-3,00 %; 9,60 %] p=0,3056
≥ 40 Jahre	45/218 (20,6 %)	59/224 (26,3 %)	0,73 [0,47; 1,13] p=0,1585	0,78 [0,56; 1,10] p=0,1602	-5,70 % [-13,60 %; 2,20 %] p=0,1566
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Geographische Region					
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	61/233 (26,2 %)	54/239 (22,6 %)	1,22 [0,80; 1,85] p=0,3647	1,16 [0,84; 1,59] p=0,3649	3,60 % [-4,20 %; 11,30 %] p=0,3641
EU-Länder und Großbritannien	63/289 (21,8 %)	67/284 (23,6 %)	0,90 [0,61; 1,33] p=0,6088	0,92 [0,68; 1,25] p=0,6087	-1,80 % [-8,70 %; 5,10 %] p=0,6085
Nordamerika	7/32 (21,9 %)	8/24 (33,3 %)	0,56 [0,17; 1,85] p=0,3423	0,66 [0,28; 1,56] p=0,3401	-11,50 % [-35,10 %; 12,20 %] p=0,3430
Andere Länder	1/13 (7,7 %)	4/19 (21,1 %)	0,31 [0,03; 3,18] p=0,3143	0,36 [0,05; 2,91] p=0,3415	-13,40 % [-36,70 %; 10,00 %] p=0,2624
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	106/473 (22,4 %)	107/471 (22,7 %)	0,98 [0,72; 1,33] p=0,9101	0,99 [0,78; 1,25] p=0,9100	-0,30 % [-5,60 %; 5,00 %] p=0,9100
> 3,5	26/94 (27,7 %)	26/95 (27,4 %)	1,01 [0,54; 1,92] p=0,9643	1,01 [0,64; 1,60] p=0,9643	0,30 % [-12,40 %; 13,00 %] p=0,9643
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline					
≤ 3,5	104/472 (22,0 %)	106/474 (22,4 %)	0,98 [0,72; 1,33] p=0,9032	0,98 [0,78; 1,25] p=0,9031	-0,30 % [-5,60 %; 5,00 %] p=0,9031

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
> 3,5	28/95 (29,5 %)	27/92 (29,3 %)	1,01 [0,54; 1,89] p=0,9850	1,00 [0,64; 1,57] p=0,9849	0,10 % [-12,90 %; 13,20 %] p=0,9849
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose					
Ja	64/243 (26,3 %)	57/245 (23,3 %)	1,18 [0,78; 1,78] p=0,4325	1,13 [0,83; 1,54] p=0,4325	3,10 % [-4,60 %; 10,70 %] p=0,4318
Nein	68/324 (21,0 %)	76/321 (23,7 %)	0,86 [0,59; 1,24] p=0,4127	0,89 [0,66; 1,18] p=0,4128	-2,70 % [-9,10 %; 3,70 %] p=0,4122
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)					
Ja	58/224 (25,9 %)	57/223 (25,6 %)	1,02 [0,67; 1,55] p=0,9360	1,01 [0,74; 1,39] p=0,9359	0,30 % [-7,80 %; 8,40 %] p=0,9359
Nein	74/343 (21,6 %)	76/343 (22,2 %)	0,97 [0,67; 1,39] p=0,8535	0,97 [0,73; 1,29] p=0,8534	-0,60 % [-6,80 %; 5,60 %] p=0,8534
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)					
Ja	55/213 (25,8 %)	53/211 (25,1 %)	1,04 [0,67; 1,61] p=0,8682	1,03 [0,74; 1,42] p=0,8681	0,70 % [-7,60 %; 9,00 %] p=0,8680
Nein	77/354 (21,8 %)	80/355 (22,5 %)	0,96 [0,67; 1,36] p=0,8017	0,96 [0,73; 1,27] p=0,8016	-0,80 % [-6,90 %; 5,30 %] p=0,8016
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening					
≤ 1	95/436 (21,8 %)	96/419 (22,9 %)	0,94 [0,68; 1,29] p=0,6938	0,95 [0,74; 1,22] p=0,6936	-1,10 % [-6,70 %; 4,50 %] p=0,6937
≥ 2	37/131 (28,2 %)	37/147 (25,2 %)	1,17 [0,69; 1,99] p=0,5633	1,12 [0,76; 1,66] p=0,5626	3,10 % [-7,30 %; 13,50 %] p=0,5632
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline					
Ja	53/226 (23,5 %)	66/256 (25,8 %)	0,88 [0,58; 1,34] p=0,5543	0,91 [0,66; 1,25] p=0,5545	-2,30 % [-10,00 %; 5,40 %] p=0,5529
Nein	79/341 (23,2 %)	67/308 (21,8 %)	1,08 [0,75; 1,57] p=0,6669	1,06 [0,80; 1,42] p=0,6669	1,40 % [-5,00 %; 7,80 %] p=0,6662

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*					
Ja	53/202 (26,2 %)	50/200 (25,0 %)	1,07 [0,68; 1,67] p=0,7765	1,05 [0,75; 1,47] p=0,7763	1,20 % [-7,30 %; 9,80 %] p=0,7762
Nein	79/365 (21,6 %)	83/366 (22,7 %)	0,94 [0,66; 1,33] p=0,7367	0,95 [0,73; 1,25] p=0,7366	-1,00 % [-7,10 %; 5,00 %] p=0,7365
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose					
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	127/552 (23,0 %)	131/552 (23,7 %)	0,96 [0,73; 1,27] p=0,7761	0,97 [0,78; 1,20] p=0,7761	-0,70 % [-5,70 %; 4,30 %] p=0,7760
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	5/15 (33,3 %)	2/14 (14,3 %)	3,00 [0,47; 18,93] p=0,2392	2,33 [0,54; 10,14] p=0,2583	19,00 % [-11,00 %; 49,10 %] p=0,2146
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108; Subgruppe: Protokoll-Version					
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	80/336 (23,8 %)	72/328 (22,0 %)	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5691	1,08 [0,82; 1,44] p=0,5690	1,90 % [-4,50 %; 8,20 %] p=0,5686
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	52/231 (22,5 %)	61/238 (25,6 %)	0,84 [0,55; 1,29] p=0,4302	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4304	-3,10 % [-10,90 %; 4,60 %] p=0,4291

a: ITT-Population

b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte <1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-48 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Jegliche unerwünschten Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	179/202 (88,6 %)	2,22 [1,48; 2,96]	164/194 (84,5 %)	5,06 [3,29; 6,70]	1,42 [0,80; 2,55] p=0,2341	1,05 [0,97; 1,13] p=0,2358	4,10 % [-2,60 %; 10,80 %] p=0,2339	1,35 [1,09; 1,67] p=0,0059
Weiblich	323/363 (89,0 %)	2,30 [1,38; 2,83]	335/372 (90,1 %)	2,78 [2,33; 3,52]	0,89 [0,56; 1,43] p=0,6351	0,99 [0,94; 1,04] p=0,6351	-1,10 % [-5,50 %; 3,40 %] p=0,6350	1,02 [0,88; 1,19] p=0,7749
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	306/349 (87,7 %)	2,46 [1,68; 2,99]	298/342 (87,1 %)	4,11 [2,73; 5,26]	1,05 [0,67; 1,65] p=0,8293	1,01 [0,95; 1,06] p=0,8292	0,50 % [-4,40 %; 5,50 %] p=0,8292	1,11 [0,94; 1,30] p=0,2126
≥ 40 Jahre	196/216 (90,7 %)	1,87 [0,95; 2,76]	201/224 (89,7 %)	2,83 [2,20; 3,68]	1,12 [0,60; 2,11] p=0,7220	1,01 [0,95; 1,07] p=0,7215	1,00 % [-4,50 %; 6,60 %] p=0,7214	1,15 [0,95; 1,41] p=0,1536
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	196/233 (84,1 %)	2,96 [1,94; 3,81]	197/239 (82,4 %)	5,55 [4,57; 8,02]	1,13 [0,70; 1,83] p=0,6226	1,02 [0,94; 1,11] p=0,6221	1,70 % [-5,00 %; 8,40 %] p=0,6219	1,28 [1,05; 1,55] p=0,0158
EU-Länder und Großbritannien	265/288 (92,0 %)	1,92 [1,22; 2,69]	262/284 (92,3 %)	2,56 [1,84; 3,06]	0,97 [0,53; 1,78] p=0,9153	1,00 [0,95; 1,05] p=0,9152	-0,20 % [-4,70 %; 4,20 %] p=0,9152	0,99 [0,83; 1,17] p=0,8689
Nordamerika	31/31 (100,0 %)	0,39 [0,10; 0,49]	23/24 (95,8 %)	1,22 [0,07; 2,10]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	1,04 [0,96; 1,13] p=0,3173	4,20 % [-3,80 %; 12,20 %] p=0,3070	1,24 [0,72; 2,14] p=0,4353

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Andere Länder	10/13 (76,9 %)	3,65 [0,79; 14,00]	17/19 (89,5 %)	2,79 [0,07; 9,76]	0,39 [0,06; 2,76] p=0,3446	0,86 [0,61; 1,20] p=0,3770	-12,60 % [-39,30 %; 14,20 %] p=0,3576	0,79 [0,36; 1,72] p=0,5484
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	422/472 (89,4 %)	2,12 [1,54; 2,76]	415/471 (88,1 %)	3,15 [2,63; 4,14]	1,14 [0,76; 1,71] p=0,5288	1,01 [0,97; 1,06] p=0,5287	1,30 % [-2,70 %; 5,30 %] p=0,5285	1,10 [0,96; 1,26] p=0,1709
> 3,5	80/93 (86,0 %)	2,69 [0,89; 4,21]	84/95 (88,4 %)	4,67 [2,43; 5,58]	0,81 [0,34; 1,90] p=0,6230	0,97 [0,87; 1,09] p=0,6226	-2,40 % [-11,90 %; 7,10 %] p=0,6221	1,30 [0,95; 1,76] p=0,0980
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	422/471 (89,6 %)	2,17 [1,54; 2,79]	418/474 (88,2 %)	3,22 [2,63; 4,17]	1,15 [0,77; 1,73] p=0,4904	1,02 [0,97; 1,06] p=0,4902	1,40 % [-2,60 %; 5,40 %] p=0,4900	1,10 [0,96; 1,26] p=0,1514
> 3,5	80/94 (85,1 %)	2,46 [0,89; 3,65]	81/92 (88,0 %)	4,06 [2,33; 5,52]	0,78 [0,33; 1,81] p=0,5582	0,97 [0,86; 1,08] p=0,5570	-2,90 % [-12,70 %; 6,80 %] p=0,5563	1,25 [0,92; 1,70] p=0,1622
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	209/241 (86,7 %)	2,60 [1,05; 3,65]	214/245 (87,3 %)	3,25 [2,63; 4,43]	0,95 [0,56; 1,61] p=0,8377	0,99 [0,93; 1,06] p=0,8375	-0,60 % [-6,60 %; 5,30 %] p=0,8375	1,09 [0,90; 1,31] p=0,3929
Nein	293/324 (90,4 %)	2,12 [1,48; 2,76]	285/321 (88,8 %)	3,32 [2,40; 4,80]	1,19 [0,72; 1,98] p=0,4934	1,02 [0,97; 1,07] p=0,4933	1,60 % [-3,10 %; 6,40 %] p=0,4930	1,16 [0,98; 1,36] p=0,0836

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	193/223 (86,5 %)	2,56 [1,05; 3,71]	190/223 (85,2 %)	3,98 [2,86; 5,06]	1,12 [0,66; 1,91] p=0,6837	1,02 [0,94; 1,09] p=0,6834	1,30 % [-5,10 %; 7,80 %] p=0,6833	1,17 [0,96; 1,43] p=0,1223
Nein	309/342 (90,4 %)	2,12 [1,51; 2,69]	309/343 (90,1 %)	2,79 [2,20; 4,21]	1,03 [0,62; 1,71] p=0,9077	1,00 [0,95; 1,05] p=0,9076	0,30 % [-4,20 %; 4,70 %] p=0,9076	1,10 [0,94; 1,28] p=0,2500
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	179/211 (84,8 %)	3,02 [1,38; 4,60]	181/211 (85,8 %)	3,55 [2,73; 4,67]	0,93 [0,54; 1,59] p=0,7836	0,99 [0,91; 1,07] p=0,7833	-0,90 % [-7,70 %; 5,80 %] p=0,7833	1,08 [0,88; 1,32] p=0,4804
Nein	323/354 (91,2 %)	1,96 [1,41; 2,50]	318/355 (89,6 %)	3,02 [2,37; 4,70]	1,21 [0,73; 2,00] p=0,4518	1,02 [0,97; 1,07] p=0,4516	1,70 % [-2,70 %; 6,00 %] p=0,4512	1,16 [0,99; 1,35] p=0,0648
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	380/434 (87,6 %)	2,56 [1,94; 3,09]	368/419 (87,8 %)	3,42 [2,73; 4,57]	0,97 [0,65; 1,47] p=0,9044	1,00 [0,95; 1,05] p=0,9043	-0,30 % [-4,70 %; 4,10 %] p=0,9043	1,10 [0,95; 1,26] p=0,2123
≥ 2	122/131 (93,1 %)	1,38 [0,92; 1,94]	131/147 (89,1 %)	2,86 [1,84; 5,06]	1,66 [0,70; 3,89] p=0,2437	1,04 [0,97; 1,12] p=0,2380	4,00 % [-2,60 %; 10,70 %] p=0,2362	1,25 [0,98; 1,60] p=0,0750
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	201/226 (88,9 %)	1,81 [1,12; 2,76]	224/256 (87,5 %)	3,65 [2,56; 5,03]	1,15 [0,66; 2,00] p=0,6260	1,02 [0,95; 1,08] p=0,6244	1,40 % [-4,30 %; 7,20 %] p=0,6244	1,13 [0,94; 1,37] p=0,2007

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Nein	301/339 (88,8 %)	2,46 [1,77; 3,06]	273/308 (88,6 %)	3,22 [2,56; 4,57]	1,02 [0,62; 1,65] p=0,9507	1,00 [0,95; 1,06] p=0,9506	0,20 % [-4,70 %; 5,00 %] p=0,9506	1,12 [0,95; 1,32] p=0,1698
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	174/200 (87,0 %)	1,94 [1,02; 3,58]	176/200 (88,0 %)	3,25 [2,56; 4,57]	0,91 [0,50; 1,65] p=0,7627	0,99 [0,92; 1,06] p=0,7624	-1,00 % [-7,50 %; 5,50 %] p=0,7623	1,10 [0,89; 1,36] p=0,3760
Nein	328/365 (89,9 %)	2,30 [1,61; 2,79]	323/366 (88,3 %)	3,32 [2,53; 4,73]	1,18 [0,74; 1,88] p=0,4856	1,02 [0,97; 1,07] p=0,4854	1,60 % [-2,90 %; 6,10 %] p=0,4851	1,14 [0,98; 1,33] p=0,0900
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	488/550 (88,7 %)	2,07 [1,54; 2,76]	485/552 (87,9 %)	3,29 [2,73; 4,43]	1,09 [0,75; 1,57] p=0,6553	1,01 [0,97; 1,05] p=0,6552	0,90 % [-2,90 %; 4,70 %] p=0,6551	1,13 [0,99; 1,28] p=0,0610
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	14/15 (93,3 %)	5,29 [1,25; 8,15]	14/14 (100,0 %)	3,15 [0,49; 11,66]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,93 [0,81; 1,07] p=0,3174	-6,70 % [-19,30 %; 6,00 %] p=0,3006	1,50 [0,67; 3,40] p=0,3256

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	285/335 (85,1 %)	2,37 [1,74; 2,96]	286/328 (87,2 %)	3,71 [2,86; 5,16]	0,84 [0,54; 1,30] p=0,4301	0,98 [0,92; 1,04] p=0,4296	-2,10 % [-7,40 %; 3,10 %] p=0,4292	1,11 [0,94; 1,30] p=0,2295
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	217/230 (94,3 %)	1,89 [1,02; 2,76]	213/238 (89,5 %)	2,73 [2,20; 3,98]	1,96 [0,98; 3,93] p=0,0550	1,05 [1,00; 1,11] p=0,0544	4,90 % [-0,10 %; 9,80 %] p=0,0526	1,16 [0,96; 1,40] p=0,1354

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-49 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Schwere unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	8/202 (4,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/194 (4,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,96 [0,35; 2,61] p=0,9343	0,96 [0,37; 2,51] p=0,9342	-0,20 % [-4,00 %; 3,70 %] p=0,9343	0,96 [0,36; 2,56] p=0,9368

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Weiblich	31/363 (8,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	18/372 (4,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,84 [1,01; 3,35] p=0,0444	1,76 [1,01; 3,10] p=0,0478	3,70 % [0,10 %; 7,30 %] p=0,0444	1,81 [1,01; 3,23] p=0,0455
Schwere unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	26/349 (7,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/342 (3,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,21 [1,10; 4,46] p=0,0232	2,12 [1,09; 4,14] p=0,0271	3,90 % [0,60 %; 7,30 %] p=0,0221	2,14 [1,08; 4,24] p=0,0291
≥ 40 Jahre	13/216 (6,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/224 (6,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,96 [0,44; 2,09] p=0,9195	0,96 [0,46; 2,00] p=0,9194	-0,20 % [-4,70 %; 4,30 %] p=0,9194	0,99 [0,47; 2,12] p=0,9878
Schwere unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	10/233 (4,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/239 (2,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,10 [0,71; 6,24] p=0,1736	2,05 [0,71; 5,91] p=0,1832	2,20 % [-1,00 %; 5,40 %] p=0,1741	2,09 [0,71; 6,10] p=0,1796
EU-Länder und Großbritannien	22/288 (7,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	15/284 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,48 [0,75; 2,92] p=0,2522	1,45 [0,77; 2,73] p=0,2551	2,40 % [-1,70 %; 6,40 %] p=0,2507	1,47 [0,77; 2,84] p=0,2462
Nordamerika	6/31 (19,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/24 (12,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,68 [0,37; 7,55] p=0,4995	1,55 [0,43; 5,57] p=0,5030	6,90 % [-12,30 %; 26,10 %] p=0,4840	1,59 [0,40; 6,37] p=0,5103
Andere Länder	1/13 (7,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/19 (15,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,44 [0,04; 4,82] p=0,5032	0,49 [0,06; 4,18] p=0,5122	-8,10 % [-30,00 %; 13,80 %] p=0,4682	0,44 [0,05; 4,29] p=0,4830
Schwere unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	33/472 (7,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	19/471 (4,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,79 [1,00; 3,19] p=0,0468	1,73 [1,00; 3,00] p=0,0499	3,00 % [0,10 %; 5,90 %] p=0,0461	1,76 [1,00; 3,10] p=0,0496

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
> 3,5	6/93 (6,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/95 (7,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,87 [0,28; 2,68] p=0,8049	0,88 [0,31; 2,51] p=0,8045	-0,90 % [-8,20 %; 6,30 %] p=0,8042	0,90 [0,30; 2,68] p=0,8490
Schwere unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	33/471 (7,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	19/474 (4,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,80 [1,01; 3,22] p=0,0434	1,75 [1,01; 3,03] p=0,0465	3,00 % [0,10 %; 5,90 %] p=0,0430	1,77 [1,01; 3,12] p=0,0471
> 3,5	6/94 (6,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/92 (7,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,83 [0,27; 2,56] p=0,7437	0,84 [0,29; 2,40] p=0,7434	-1,20 % [-8,60 %; 6,10 %] p=0,7432	0,87 [0,29; 2,60] p=0,8070
Schwere unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	15/241 (6,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/245 (8,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,75 [0,37; 1,50] p=0,4088	0,76 [0,40; 1,45] p=0,4101	-1,90 % [-6,50 %; 2,60 %] p=0,4075	0,76 [0,39; 1,49] p=0,4255
Nein	24/324 (7,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/321 (1,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,20 [1,69; 10,42] p=0,0008	3,96 [1,64; 9,57] p=0,0022	5,50 % [2,30 %; 8,80 %] p=0,0007	4,07 [1,66; 9,95] p=0,0021
Schwere unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	16/223 (7,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	19/223 (8,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,83 [0,41; 1,66] p=0,5977	0,84 [0,45; 1,59] p=0,5979	-1,30 % [-6,30 %; 3,60 %] p=0,5972	0,85 [0,43; 1,65] p=0,6240
Nein	23/342 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/343 (2,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,46 [1,47; 8,18] p=0,0028	3,29 [1,43; 7,58] p=0,0050	4,70 % [1,60 %; 7,70 %] p=0,0026	3,37 [1,44; 7,84] p=0,0049

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Schwere unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	14/211 (6,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/211 (9,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,68 [0,33; 1,38] p=0,2838	0,70 [0,36; 1,35] p=0,2864	-2,80 % [-8,00 %; 2,30 %] p=0,2825	0,70 [0,35; 1,38] p=0,2975
Nein	25/354 (7,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/355 (1,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,42 [1,79; 10,91] p=0,0005	4,18 [1,74; 10,06] p=0,0014	5,40 % [2,40 %; 8,40 %] p=0,0004	4,29 [1,76; 10,45] p=0,0014
Schwere unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	30/434 (6,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	21/419 (5,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,41 [0,79; 2,50] p=0,2421	1,38 [0,80; 2,37] p=0,2443	1,90 % [-1,30 %; 5,10 %] p=0,2402	1,41 [0,81; 2,46] p=0,2279
≥ 2	9/131 (6,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/147 (3,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,10 [0,68; 6,42] p=0,1876	2,02 [0,69; 5,87] p=0,1968	3,50 % [-1,80 %; 8,70 %] p=0,1936	2,02 [0,68; 6,03] p=0,2077
Schwere unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	12/226 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/256 (4,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,14 [0,50; 2,59] p=0,7542	1,13 [0,52; 2,47] p=0,7541	0,60 % [-3,30 %; 4,50 %] p=0,7548	1,13 [0,51; 2,51] p=0,7672
Nein	27/339 (8,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/308 (4,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,96 [0,99; 3,88] p=0,0485	1,89 [0,99; 3,59] p=0,0531	3,70 % [0,10 %; 7,40 %] p=0,0446	1,95 [1,01; 3,79] p=0,0474
Schwere unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	12/200 (6,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	18/200 (9,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,65 [0,30; 1,38] p=0,2553	0,67 [0,33; 1,35] p=0,2587	-3,00 % [-8,20 %; 2,20 %] p=0,2539	0,65 [0,31; 1,34] p=0,2420

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Nein	27/365 (7,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/366 (2,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,58 [1,60; 7,98] p=0,0010	3,38 [1,56; 7,35] p=0,0021	5,20 % [2,10 %; 8,30 %] p=0,0009	3,51 [1,60; 7,73] p=0,0018
Schwere unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	38/550 (6,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	25/552 (4,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,56 [0,93; 2,63] p=0,0890	1,53 [0,93; 2,49] p=0,0916	2,40 % [-0,40 %; 5,10 %] p=0,0885	1,55 [0,94; 2,57] p=0,0884
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	1/15 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/14 (7,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,93 [0,05; 16,42] p=0,9604	0,93 [0,06; 13,54] p=0,9597	-0,50 % [-19,00 %; 18,00 %] p=0,9597	0,96 [0,06; 15,41] p=0,9791
Schwere unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	20/335 (6,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/328 (3,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,67 [0,80; 3,48] p=0,1653	1,63 [0,81; 3,28] p=0,1699	2,30 % [-0,90 %; 5,60 %] p=0,1633	1,66 [0,81; 3,39] p=0,1671
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	19/230 (8,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/238 (5,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,44 [0,70; 2,95] p=0,3155	1,40 [0,72; 2,73] p=0,3177	2,40 % [-2,30 %; 7,00 %] p=0,3157	1,43 [0,72; 2,85] p=0,3090

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-50 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	17/202 (8,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/194 (8,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,02 [0,50; 2,09] p=0,9517	1,02 [0,53; 1,96] p=0,9517	0,20 % [-5,30 %; 5,60 %] p=0,9517	1,03 [0,52; 2,05] p=0,9205
Weiblich	32/363 (8,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	30/372 (8,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,10 [0,66; 1,85] p=0,7144	1,09 [0,68; 1,76] p=0,7143	0,80 % [-3,30 %; 4,80 %] p=0,7143	1,10 [0,67; 1,81] p=0,7139
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	29/349 (8,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	23/342 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,26 [0,71; 2,22] p=0,4303	1,24 [0,73; 2,09] p=0,4310	1,60 % [-2,30 %; 5,50 %] p=0,4293	1,24 [0,72; 2,15] p=0,4393
≥ 40 Jahre	20/216 (9,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	23/224 (10,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,89 [0,47; 1,68] p=0,7220	0,90 [0,51; 1,59] p=0,7219	-1,00 % [-6,60 %; 4,50 %] p=0,7214	0,92 [0,50; 1,67] p=0,7782
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	15/233 (6,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/239 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,96 [0,46; 1,99] p=0,9104	0,96 [0,49; 1,90] p=0,9104	-0,30 % [-4,70 %; 4,20 %] p=0,9103	0,96 [0,47; 1,93] p=0,8994
EU-Länder und Großbritannien	31/288 (10,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	26/284 (9,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,20 [0,69; 2,07] p=0,5210	1,18 [0,72; 1,93] p=0,5213	1,60 % [-3,30 %; 6,50 %] p=0,5203	1,20 [0,71; 2,02] p=0,4989
Nordamerika	2/31 (6,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/24 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,15 [0,19; 90,65] n.b.	3,91 [0,20; 77,76] n.b.	6,50 % [-2,20 %; 15,10 %] p=0,1437	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Andere Länder	1/13 (7,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/19 (21,1 %)	n.b. [18,63; n.b.]	0,31 [0,03; 3,18] p=0,3143	0,36 [0,05; 2,91] p=0,3415	-13,40 % [-36,70 %; 10,00 %] p=0,2624	0,35 [0,04; 3,17] p=0,3527
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	39/472 (8,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	34/471 (7,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,16 [0,72; 1,87] p=0,5488	1,15 [0,74; 1,78] p=0,5490	1,00 % [-2,40 %; 4,50 %] p=0,5485	1,15 [0,73; 1,82] p=0,5528
> 3,5	10/93 (10,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/95 (12,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,83 [0,34; 2,04] p=0,6894	0,85 [0,39; 1,87] p=0,6891	-1,90 % [-11,10 %; 7,30 %] p=0,6883	0,88 [0,38; 2,03] p=0,7593
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	39/471 (8,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	35/474 (7,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,13 [0,70; 1,82] p=0,6083	1,12 [0,72; 1,74] p=0,6083	0,90 % [-2,50 %; 4,30 %] p=0,6081	1,12 [0,71; 1,77] p=0,6199
> 3,5	10/94 (10,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/92 (12,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,88 [0,35; 2,18] p=0,7770	0,89 [0,40; 1,99] p=0,7765	-1,30 % [-10,40 %; 7,80 %] p=0,7765	0,93 [0,40; 2,19] p=0,8689
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	23/241 (9,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	25/245 (10,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,93 [0,51; 1,69] p=0,8074	0,94 [0,55; 1,60] p=0,8073	-0,70 % [-6,00 %; 4,60 %] p=0,8072	0,94 [0,53; 1,66] p=0,8291
Nein	26/324 (8,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	21/321 (6,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,25 [0,69; 2,26] p=0,4692	1,23 [0,70; 2,13] p=0,4698	1,50 % [-2,50 %; 5,50 %] p=0,4685	1,24 [0,70; 2,20] p=0,4631

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	23/223 (10,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/223 (9,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,17 [0,62; 2,19] p=0,6307	1,15 [0,65; 2,03] p=0,6307	1,30 % [-4,10 %; 6,80 %] p=0,6302	1,17 [0,64; 2,13] p=0,6070
Nein	26/342 (7,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	26/343 (7,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,00 [0,57; 1,77] p=0,9913	1,00 [0,59; 1,69] p=0,9913	0,00 % [-3,90 %; 4,00 %] p=0,9913	1,00 [0,58; 1,73] p=0,9843
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	22/211 (10,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	21/211 (10,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,05 [0,56; 1,98] p=0,8723	1,05 [0,59; 1,85] p=0,8722	0,50 % [-5,30 %; 6,20 %] p=0,8722	1,05 [0,58; 1,92] p=0,8641
Nein	27/354 (7,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	25/355 (7,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,09 [0,62; 1,92] p=0,7653	1,08 [0,64; 1,83] p=0,7653	0,60 % [-3,30 %; 4,40 %] p=0,7652	1,09 [0,63; 1,88] p=0,7534
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	32/434 (7,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	33/419 (7,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,93 [0,56; 1,54] p=0,7822	0,94 [0,59; 1,49] p=0,7821	-0,50 % [-4,10 %; 3,10 %] p=0,7822	0,94 [0,58; 1,53] p=0,8028
≥ 2	17/131 (13,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/147 (8,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,54 [0,72; 3,30] p=0,2684	1,47 [0,74; 2,90] p=0,2709	4,10 % [-3,20 %; 11,50 %] p=0,2710	1,50 [0,73; 3,08] p=0,2726
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	19/226 (8,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	21/256 (8,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,03 [0,54; 1,96] p=0,9355	1,02 [0,57; 1,86] p=0,9354	0,20 % [-4,70 %; 5,10 %] p=0,9355	1,01 [0,54; 1,88] p=0,9801

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Nein	30/339 (8,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	24/308 (7,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,15 [0,66; 2,01] p=0,6275	1,14 [0,68; 1,90] p=0,6276	1,10 % [-3,20 %; 5,30 %] p=0,6262	1,17 [0,68; 2,00] p=0,5743
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	18/200 (9,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	21/200 (10,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6135	0,86 [0,47; 1,56] p=0,6135	-1,50 % [-7,30 %; 4,30 %] p=0,6130	0,84 [0,45; 1,58] p=0,5917
Nein	31/365 (8,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	25/366 (6,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,27 [0,73; 2,19] p=0,3984	1,24 [0,75; 2,06] p=0,3992	1,70 % [-2,20 %; 5,50 %] p=0,3979	1,27 [0,75; 2,15] p=0,3765
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	45/550 (8,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	42/552 (7,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,08 [0,70; 1,68] p=0,7244	1,07 [0,72; 1,61] p=0,7243	0,60 % [-2,60 %; 3,80 %] p=0,7243	1,08 [0,71; 1,65] p=0,7126
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	4/15 (26,7 %)	n.b. [14,52; n.b.]	4/14 (28,6 %)	n.b. [9,59; n.b.]	0,91 [0,18; 4,64] p=0,9103	0,93 [0,29; 3,04] p=0,9087	-1,90 % [-34,50 %; 30,70 %] p=0,9087	0,96 [0,24; 3,85] p=0,9577

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	20/335 (6,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	23/328 (7,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,84 [0,45; 1,56] p=0,5862	0,85 [0,48; 1,52] p=0,5864	-1,00 % [-4,80 %; 2,70 %] p=0,5862	0,85 [0,47; 1,55] p=0,6054
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	29/230 (12,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	23/238 (9,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,35 [0,76; 2,41] p=0,3114	1,30 [0,78; 2,19] p=0,3127	2,90 % [-2,80 %; 8,60 %] p=0,3113	1,33 [0,77; 2,29] p=0,3120

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.
Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-51 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	20/202 (9,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/194 (5,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,83 [0,85; 3,92] p=0,1176	1,75 [0,86; 3,55] p=0,1232	4,20 % [-1,00 %; 9,50 %] p=0,1142	1,77 [0,85; 3,69] p=0,1281

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Weiblich	29/363 (8,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	23/372 (6,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,32 [0,75; 2,32] p=0,3400	1,29 [0,76; 2,19] p=0,3412	1,80 % [-1,90 %; 5,50 %] p=0,3401	1,31 [0,76; 2,27] p=0,3300
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	30/349 (8,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	21/342 (6,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,44 [0,81; 2,56] p=0,2174	1,40 [0,82; 2,40] p=0,2198	2,50 % [-1,40 %; 6,30 %] p=0,2158	1,41 [0,81; 2,46] p=0,2306
≥ 40 Jahre	19/216 (8,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/224 (5,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,56 [0,75; 3,25] p=0,2274	1,52 [0,77; 2,99] p=0,2308	3,00 % [-1,90 %; 7,90 %] p=0,2277	1,56 [0,77; 3,16] p=0,2165
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	12/233 (5,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	15/239 (6,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,81 [0,37; 1,77] p=0,5988	0,82 [0,39; 1,72] p=0,5992	-1,10 % [-5,30 %; 3,10 %] p=0,5979	0,83 [0,39; 1,76] p=0,6221
EU-Länder und Großbritannien	31/288 (10,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	15/284 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,16 [1,14; 4,10] p=0,0160	2,04 [1,13; 3,69] p=0,0189	5,50 % [1,10 %; 9,90 %] p=0,0152	2,08 [1,12; 3,85] p=0,0198
Nordamerika	5/31 (16,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/24 (4,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,42 [0,48; 40,69] p=0,1620	3,87 [0,48; 30,98] p=0,2021	12,00 % [-3,30 %; 27,20 %] p=0,1234	4,01 [0,47; 34,33] p=0,2048
Andere Länder	1/13 (7,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/19 (15,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,44 [0,04; 4,82] p=0,5032	0,49 [0,06; 4,18] p=0,5122	-8,10 % [-30,00 %; 13,80 %] p=0,4682	0,47 [0,05; 4,55] p=0,5165
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	40/472 (8,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	26/471 (5,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,58 [0,95; 2,64] p=0,0756	1,53 [0,95; 2,47] p=0,0781	3,00 % [-0,30 %; 6,20 %] p=0,0748	1,55 [0,95; 2,55] p=0,0801

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
> 3,5	9/93 (9,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/95 (8,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,17 [0,43; 3,16] p=0,7645	1,15 [0,46; 2,85] p=0,7642	1,30 % [-6,90 %; 9,50 %] p=0,7640	1,19 [0,46; 3,08] p=0,7242
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	40/471 (8,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	27/474 (5,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,54 [0,93; 2,55] p=0,0942	1,49 [0,93; 2,39] p=0,0967	2,80 % [-0,50 %; 6,10 %] p=0,0937	1,51 [0,92; 2,45] p=0,1003
> 3,5	9/94 (9,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/92 (7,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,29 [0,46; 3,61] p=0,6335	1,26 [0,49; 3,24] p=0,6336	2,00 % [-6,10 %; 10,00 %] p=0,6320	1,32 [0,49; 3,54] p=0,5832
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	24/241 (10,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/245 (5,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,82 [0,92; 3,62] p=0,0817	1,74 [0,92; 3,29] p=0,0863	4,20 % [-0,50 %; 9,00 %] p=0,0811	1,77 [0,92; 3,43] p=0,0881
Nein	25/324 (7,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/321 (6,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,26 [0,68; 2,31] p=0,4594	1,24 [0,70; 2,18] p=0,4601	1,50 % [-2,40 %; 5,40 %] p=0,4586	1,25 [0,70; 2,26] p=0,4501
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	24/223 (10,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/223 (5,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,95 [0,96; 3,93] p=0,0593	1,85 [0,96; 3,53] p=0,0641	4,90 % [-0,20 %; 10,00 %] p=0,0580	1,89 [0,96; 3,72] p=0,0638
Nein	25/342 (7,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	21/343 (6,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,21 [0,66; 2,21] p=0,5350	1,19 [0,68; 2,09] p=0,5353	1,20 % [-2,60 %; 4,90 %] p=0,5346	1,20 [0,67; 2,15] p=0,5325

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	21/211 (10,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/211 (6,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,68 [0,82; 3,46] p=0,1530	1,61 [0,83; 3,14] p=0,1574	3,80 % [-1,40 %; 9,00 %] p=0,1515	1,64 [0,82; 3,28] p=0,1598
Nein	28/354 (7,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	21/355 (5,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,37 [0,76; 2,46] p=0,2956	1,34 [0,77; 2,31] p=0,2973	2,00 % [-1,70 %; 5,70 %] p=0,2950	1,35 [0,77; 2,39] p=0,2927
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	39/434 (9,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	24/419 (5,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,63 [0,96; 2,75] p=0,0691	1,57 [0,96; 2,56] p=0,0719	3,30 % [-0,20 %; 6,70 %] p=0,0674	1,60 [0,96; 2,67] p=0,0685
≥ 2	10/131 (7,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/147 (6,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,13 [0,46; 2,81] p=0,7894	1,12 [0,48; 2,61] p=0,7891	0,80 % [-5,30 %; 6,90 %] p=0,7896	1,10 [0,46; 2,65] p=0,8271
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	21/226 (9,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	19/256 (7,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,28 [0,67; 2,44] p=0,4581	1,25 [0,69; 2,27] p=0,4585	1,90 % [-3,10 %; 6,80 %] p=0,4602	1,25 [0,67; 2,32] p=0,4824
Nein	28/339 (8,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	15/308 (4,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,76 [0,92; 3,36] p=0,0841	1,70 [0,92; 3,12] p=0,0885	3,40 % [-0,40 %; 7,20 %] p=0,0796	1,74 [0,93; 3,26] p=0,0838
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	19/200 (9,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	17/200 (8,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,13 [0,57; 2,24] p=0,7271	1,12 [0,60; 2,09] p=0,7269	1,00 % [-4,60 %; 6,60 %] p=0,7267	1,12 [0,58; 2,15] p=0,7426

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Nein	30/365 (8,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	17/366 (4,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,84 [0,99; 3,40] p=0,0490	1,77 [0,99; 3,15] p=0,0526	3,60 % [0,00 %; 7,10 %] p=0,0483	1,81 [1,00; 3,28] p=0,0508
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	47/550 (8,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	33/552 (6,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,47 [0,93; 2,33] p=0,1007	1,43 [0,93; 2,20] p=0,1028	2,60 % [-0,50 %; 5,60 %] p=0,1002	1,45 [0,93; 2,26] p=0,1017
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	2/15 (13,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/14 (7,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,00 [0,16; 24,87] p=0,5909	1,87 [0,19; 18,38] p=0,5928	6,20 % [-15,70 %; 28,10 %] p=0,5789	1,90 [0,17; 20,96] p=0,6003
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	24/335 (7,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	18/328 (5,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,33 [0,71; 2,50] p=0,3760	1,30 [0,72; 2,36] p=0,3774	1,70 % [-2,00 %; 5,40 %] p=0,3747	1,32 [0,72; 2,44] p=0,3708
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	25/230 (10,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/238 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,69 [0,88; 3,26] p=0,1131	1,62 [0,89; 2,95] p=0,1170	4,10 % [-1,00 %; 9,30 %] p=0,1130	1,65 [0,88; 3,08] p=0,1191

a: Safety-Population

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode

c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode

d: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-52 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	14/202 (6,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/194 (3,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,99 [0,79; 5,04] p=0,1407	1,92 [0,79; 4,66] p=0,1486	3,30 % [-1,10 %; 7,70 %] p=0,1368	1,99 [0,80; 4,94] p=0,1365
Weiblich	15/363 (4,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	17/372 (4,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,90 [0,44; 1,83] p=0,7714	0,90 [0,46; 1,78] p=0,7714	-0,40 % [-3,40 %; 2,50 %] p=0,7711	0,91 [0,46; 1,82] p=0,7937
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	17/349 (4,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/342 (4,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,20 [0,58; 2,47] p=0,6218	1,19 [0,60; 2,38] p=0,6221	0,80 % [-2,30 %; 3,90 %] p=0,6212	1,20 [0,59; 2,44] p=0,6101
≥ 40 Jahre	12/216 (5,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/224 (4,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,26 [0,53; 2,98] p=0,6000	1,24 [0,55; 2,82] p=0,6003	1,10 % [-3,00 %; 5,20 %] p=0,6001	1,28 [0,55; 2,96] p=0,5681
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	10/233 (4,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/239 (4,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,03 [0,42; 2,52] p=0,9537	1,03 [0,43; 2,42] p=0,9537	0,10 % [-3,50 %; 3,70 %] p=0,9537	1,03 [0,43; 2,48] p=0,9418

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
EU-Länder und Großbritannien	18/288 (6,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/284 (2,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,30 [0,98; 5,38] p=0,0489	2,22 [0,98; 5,02] p=0,0558	3,40 % [0,00 %; 6,80 %] p=0,0474	2,27 [0,99; 5,23] p=0,0532
Nordamerika	1/31 (3,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/24 (12,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,23 [0,02; 2,40] p=0,1931	0,26 [0,03; 2,33] p=0,2274	-9,30 % [-23,90 %; 5,30 %] p=0,2138	0,28 [0,03; 2,68] p=0,2685
Andere Länder	0/13 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/19 (15,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,17 [0,01; 3,68] n.b.	0,20 [0,01; 3,65] n.b.	-15,80 % [-32,20 %; 0,60 %] p=0,0591	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9973
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	21/472 (4,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/471 (4,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,05 [0,56; 1,96] p=0,8787	1,05 [0,58; 1,91] p=0,8786	0,20 % [-2,40 %; 2,80 %] p=0,8786	1,06 [0,57; 1,95] p=0,8572
> 3,5	8/93 (8,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/95 (4,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,14 [0,62; 7,37] p=0,2193	2,04 [0,64; 6,55] p=0,2297	4,40 % [-2,60 %; 11,40 %] p=0,2178	2,13 [0,64; 7,06] p=0,2185
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	21/471 (4,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/474 (4,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,06 [0,57; 1,98] p=0,8569	1,06 [0,58; 1,92] p=0,8568	0,20 % [-2,40 %; 2,80 %] p=0,8568	1,06 [0,58; 1,97] p=0,8405
> 3,5	8/94 (8,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/92 (4,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,05 [0,59; 7,05] p=0,2492	1,96 [0,61; 6,28] p=0,2586	4,20 % [-2,90 %; 11,20 %] p=0,2447	2,05 [0,62; 6,80] p=0,2426

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	11/241 (4,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/245 (4,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,12 [0,47; 2,70] p=0,7938	1,12 [0,48; 2,58] p=0,7937	0,50 % [-3,10 %; 4,10 %] p=0,7937	1,13 [0,48; 2,67] p=0,7740
Nein	18/324 (5,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/321 (4,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,29 [0,63; 2,64] p=0,4853	1,27 [0,65; 2,52] p=0,4862	1,20 % [-2,20 %; 4,50 %] p=0,4846	1,30 [0,65; 2,62] p=0,4608
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	12/223 (5,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/223 (4,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,35 [0,56; 3,28] p=0,5029	1,33 [0,57; 3,10] p=0,5041	1,30 % [-2,60 %; 5,30 %] p=0,5022	1,36 [0,57; 3,23] p=0,4846
Nein	17/342 (5,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	15/343 (4,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,14 [0,56; 2,33] p=0,7112	1,14 [0,58; 2,24] p=0,7112	0,60 % [-2,60 %; 3,80 %] p=0,7109	1,15 [0,58; 2,31] p=0,6858
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	10/211 (4,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/211 (4,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,12 [0,44; 2,81] p=0,8146	1,11 [0,46; 2,68] p=0,8145	0,50 % [-3,50 %; 4,40 %] p=0,8144	1,13 [0,46; 2,77] p=0,7979
Nein	19/354 (5,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	15/355 (4,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,29 [0,64; 2,57] p=0,4771	1,27 [0,66; 2,46] p=0,4780	1,10 % [-2,00 %; 4,30 %] p=0,4767	1,30 [0,66; 2,55] p=0,4523

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	21/434 (4,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	22/419 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,92 [0,50; 1,70] p=0,7835	0,92 [0,52; 1,65] p=0,7835	-0,40 % [-3,40 %; 2,50 %] p=0,7835	0,94 [0,52; 1,71] p=0,8454
≥ 2	8/131 (6,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/147 (1,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,71 [0,98; 22,62] p=0,0342	4,49 [0,97; 20,76] p=0,0546	4,70 % [0,20 %; 9,30 %] p=0,0391	4,51 [0,96; 21,26] p=0,0566
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	10/226 (4,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/256 (3,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,27 [0,51; 3,19] p=0,6091	1,26 [0,52; 3,04] p=0,6095	0,90 % [-2,60 %; 4,40 %] p=0,6111	1,27 [0,51; 3,12] p=0,6076
Nein	19/339 (5,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	15/308 (4,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,16 [0,58; 2,33] p=0,6760	1,15 [0,59; 2,23] p=0,6761	0,70 % [-2,70 %; 4,20 %] p=0,6748	1,18 [0,60; 2,33] p=0,6266
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	10/200 (5,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/200 (3,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,45 [0,54; 3,89] p=0,4577	1,43 [0,56; 3,68] p=0,4598	1,50 % [-2,50 %; 5,50 %] p=0,4568	1,44 [0,55; 3,77] p=0,4623
Nein	19/365 (5,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	17/366 (4,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,13 [0,58; 2,21] p=0,7263	1,12 [0,59; 2,12] p=0,7263	0,60 % [-2,60 %; 3,70 %] p=0,7261	1,15 [0,60; 2,21] p=0,6793

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	29/550 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	24/552 (4,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,23 [0,70; 2,13] p=0,4733	1,21 [0,71; 2,06] p=0,4739	0,90 % [-1,60 %; 3,50 %] p=0,4730	1,23 [0,72; 2,12] p=0,4468
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	0/15 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/14 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie) - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	15/335 (4,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/328 (4,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,91 [0,44; 1,88] p=0,8072	0,92 [0,46; 1,83] p=0,8071	-0,40 % [-3,60 %; 2,80 %] p=0,8072	0,93 [0,46; 1,88] p=0,8413
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	14/230 (6,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/238 (3,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,86 [0,77; 4,53] p=0,1642	1,81 [0,77; 4,24] p=0,1707	2,70 % [-1,10 %; 6,60 %] p=0,1648	1,85 [0,78; 4,41] p=0,1657

a: Safety-Population

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode

c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode

d: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-53 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	13/202 (6,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	15/194 (7,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,82 [0,38; 1,77] p=0,6154	0,83 [0,41; 1,70] p=0,6155	-1,30 % [-6,40 %; 3,80 %] p=0,6154	0,83 [0,40; 1,75] p=0,6327
Weiblich	44/363 (12,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	36/372 (9,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,29 [0,81; 2,05] p=0,2879	1,25 [0,83; 1,90] p=0,2888	2,40 % [-2,10 %; 6,90 %] p=0,2877	1,28 [0,83; 1,99] p=0,2671
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	24/349 (6,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	19/342 (5,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,25 [0,67; 2,34] p=0,4726	1,24 [0,69; 2,22] p=0,4733	1,30 % [-2,30 %; 4,90 %] p=0,4716	1,24 [0,68; 2,26] p=0,4898
≥ 40 Jahre	33/216 (15,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	32/224 (14,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,08 [0,64; 1,83] p=0,7696	1,07 [0,68; 1,68] p=0,7694	1,00 % [-5,60 %; 7,60 %] p=0,7695	1,11 [0,69; 1,81] p=0,6623
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	14/233 (6,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/239 (3,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,85 [0,76; 4,49] p=0,1707	1,79 [0,77; 4,20] p=0,1772	2,70 % [-1,10 %; 6,50 %] p=0,1709	1,83 [0,77; 4,37] p=0,1708
EU-Länder und Großbritannien	36/288 (12,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	37/284 (13,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,95 [0,58; 1,56] p=0,8500	0,96 [0,63; 1,47] p=0,8499	-0,50 % [-6,00 %; 4,90 %] p=0,8499	0,96 [0,61; 1,53] p=0,8800
Nordamerika	6/31 (19,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/24 (16,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,20 [0,30; 4,84] p=0,7995	1,16 [0,37; 3,66] p=0,7984	2,70 % [-17,70 %; 23,10 %] p=0,7961	1,25 [0,35; 4,42] p=0,7346

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Andere Länder	1/13 (7,7 %)	n.b. [20,50; n.b.]	2/19 (10,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,71 [0,06; 8,73] p=0,7903	0,73 [0,07; 7,25] p=0,7887	-2,80 % [-22,80 %; 17,20 %] p=0,7813	0,66 [0,06; 7,25] p=0,7312
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	39/472 (8,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	44/471 (9,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,87 [0,56; 1,37] p=0,5589	0,88 [0,59; 1,33] p=0,5590	-1,10 % [-4,70 %; 2,50 %] p=0,5586	0,88 [0,57; 1,35] p=0,5637
> 3,5	18/93 (19,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/95 (7,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,02 [1,20; 7,62] p=0,0158	2,63 [1,15; 5,99] p=0,0218	12,00 % [2,40 %; 21,60 %] p=0,0144	2,87 [1,20; 6,86] p=0,0182
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	39/471 (8,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	44/474 (9,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,88 [0,56; 1,39] p=0,5864	0,89 [0,59; 1,35] p=0,5865	-1,00 % [-4,60 %; 2,60 %] p=0,5861	0,89 [0,58; 1,36] p=0,5813
> 3,5	18/94 (19,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/92 (7,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,88 [1,14; 7,26] p=0,0214	2,52 [1,10; 5,74] p=0,0282	11,50 % [1,90 %; 21,20 %] p=0,0188	2,77 [1,16; 6,64] p=0,0222
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	24/241 (10,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	26/245 (10,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,93 [0,52; 1,67] p=0,8127	0,94 [0,56; 1,59] p=0,8126	-0,70 % [-6,10 %; 4,70 %] p=0,8125	0,95 [0,55; 1,66] p=0,8683
Nein	33/324 (10,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	25/321 (7,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,34 [0,78; 2,31] p=0,2877	1,31 [0,80; 2,15] p=0,2892	2,40 % [-2,00 %; 6,80 %] p=0,2866	1,33 [0,79; 2,23] p=0,2850

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	25/223 (11,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	26/223 (11,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,96 [0,53; 1,71] p=0,8818	0,96 [0,57; 1,61] p=0,8817	-0,40 % [-6,40 %; 5,50 %] p=0,8817	0,99 [0,57; 1,71] p=0,9630
Nein	32/342 (9,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	25/343 (7,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,31 [0,76; 2,27] p=0,3275	1,28 [0,78; 2,12] p=0,3287	2,10 % [-2,10 %; 6,20 %] p=0,3269	1,30 [0,77; 2,19] p=0,3313
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	23/211 (10,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	25/211 (11,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,91 [0,50; 1,66] p=0,7594	0,92 [0,54; 1,57] p=0,7592	-0,90 % [-7,00 %; 5,10 %] p=0,7591	0,93 [0,53; 1,64] p=0,8049
Nein	34/354 (9,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	26/355 (7,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,34 [0,79; 2,29] p=0,2757	1,31 [0,80; 2,14] p=0,2772	2,30 % [-1,80 %; 6,40 %] p=0,2750	1,33 [0,80; 2,22] p=0,2684
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	49/434 (11,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	36/419 (8,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,35 [0,86; 2,13] p=0,1886	1,31 [0,87; 1,98] p=0,1903	2,70 % [-1,30 %; 6,70 %] p=0,1870	1,36 [0,89; 2,10] p=0,1560
≥ 2	8/131 (6,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	15/147 (10,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,57 [0,23; 1,40] p=0,2166	0,60 [0,26; 1,37] p=0,2227	-4,10 % [-10,50 %; 2,30 %] p=0,2084	0,58 [0,24; 1,37] p=0,2121
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	17/226 (7,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/256 (5,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,41 [0,68; 2,92] p=0,3596	1,38 [0,69; 2,73] p=0,3612	2,10 % [-2,40 %; 6,50 %] p=0,3631	1,37 [0,68; 2,78] p=0,3845

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Nein	40/339 (11,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	37/308 (12,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,98 [0,61; 1,58] p=0,9333	0,98 [0,65; 1,49] p=0,9332	-0,20 % [-5,20 %; 4,80 %] p=0,9332	1,01 [0,65; 1,58] p=0,9635
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	20/200 (10,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	22/200 (11,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,90 [0,47; 1,71] p=0,7446	0,91 [0,51; 1,61] p=0,7444	-1,00 % [-7,00 %; 5,00 %] p=0,7442	0,90 [0,49; 1,65] p=0,7374
Nein	37/365 (10,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	29/366 (7,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,31 [0,79; 2,18] p=0,2968	1,28 [0,80; 2,04] p=0,2980	2,20 % [-1,90 %; 6,40 %] p=0,2961	1,32 [0,81; 2,14] p=0,2678
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	53/550 (9,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	49/552 (8,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,09 [0,73; 1,65] p=0,6637	1,09 [0,75; 1,57] p=0,6637	0,80 % [-2,70 %; 4,20 %] p=0,6635	1,10 [0,74; 1,62] p=0,6352
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	4/15 (26,7 %)	n.b. [9,13; n.b.]	2/14 (14,3 %)	n.b. [19,55; n.b.]	2,18 [0,33; 14,36] p=0,4190	1,87 [0,40; 8,65] p=0,4249	12,40 % [-16,50 %; 41,30 %] p=0,4015	2,21 [0,41; 12,13] p=0,3593

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	27/335 (8,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	24/328 (7,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,11 [0,63; 1,97] p=0,7200	1,10 [0,65; 1,87] p=0,7199	0,70 % [-3,30 %; 4,80 %] p=0,7196	1,12 [0,64; 1,94] p=0,6939
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	30/230 (13,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	27/238 (11,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,17 [0,67; 2,04] p=0,5746	1,15 [0,71; 1,87] p=0,5746	1,70 % [-4,20 %; 7,60 %] p=0,5745	1,17 [0,70; 1,97] p=0,5474

a: Safety-Population

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode

c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode

d: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-54 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	67/202 (33,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	27/194 (13,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,07 [1,86; 5,07] p<0,0001	2,38 [1,60; 3,56] p<0,0001	19,30 % [11,10 %; 27,40 %] p<0,0001	2,79 [1,78; 4,36] p<0,0001
Weiblich	78/363 (21,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	55/372 (14,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,58 [1,08; 2,31] p=0,0184	1,45 [1,06; 1,99] p=0,0194	6,70 % [1,10 %; 12,30 %] p=0,0180	1,52 [1,07; 2,14] p=0,0178
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	94/349 (26,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	44/342 (12,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,50 [1,68; 3,71] p<0,0001	2,09 [1,51; 2,90] p<0,0001	14,10 % [8,20 %; 19,90 %] p<0,0001	2,33 [1,63; 3,33] p<0,0001
≥ 40 Jahre	51/216 (23,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	38/224 (17,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,51 [0,95; 2,42] p=0,0831	1,39 [0,95; 2,03] p=0,0849	6,60 % [-0,90 %; 14,10 %] p=0,0823	1,47 [0,96; 2,23] p=0,0737
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	63/233 (27,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	43/239 (18,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,69 [1,09; 2,62] p=0,0187	1,50 [1,07; 2,12] p=0,0200	9,00 % [1,50 %; 16,50 %] p=0,0181	1,65 [1,12; 2,44] p=0,0111
EU-Länder und Großbritannien	73/288 (25,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	37/284 (13,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,27 [1,47; 3,50] p=0,0002	1,95 [1,36; 2,79] p=0,0003	12,30 % [5,90 %; 18,70 %] p=0,0002	2,10 [1,42; 3,12] p=0,0002
Nordamerika	8/31 (25,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/24 (4,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8,00 [0,93; 69,21] p=0,0330	6,19 [0,83; 46,20] p=0,0753	21,60 % [4,30 %; 39,00 %] p=0,0145	6,87 [0,86; 54,94] p=0,0694

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Andere Länder	1/13 (7,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/19 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,50 [0,09; 26,36] p=0,7838	1,46 [0,10; 21,33] p=0,7814	2,40 % [-15,20 %; 20,10 %] p=0,7871	1,42 [0,09; 22,79] p=0,8046
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	129/472 (27,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	68/471 (14,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,23 [1,61; 3,09] p<0,0001	1,89 [1,45; 2,47] p<0,0001	12,90 % [7,80 %; 18,00 %] p<0,0001	2,07 [1,54; 2,77] p<0,0001
> 3,5	16/93 (17,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/95 (14,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,20 [0,55; 2,63] p=0,6450	1,17 [0,60; 2,25] p=0,6446	2,50 % [-8,00 %; 12,90 %] p=0,6442	1,25 [0,61; 2,56] p=0,5409
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	129/471 (27,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	68/474 (14,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,25 [1,62; 3,12] p<0,0001	1,91 [1,47; 2,49] p<0,0001	13,00 % [7,90 %; 18,20 %] p<0,0001	2,08 [1,55; 2,79] p<0,0001
> 3,5	16/94 (17,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/92 (15,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,14 [0,52; 2,50] p=0,7387	1,12 [0,58; 2,16] p=0,7383	1,80 % [-8,80 %; 12,40 %] p=0,7379	1,21 [0,59; 2,47] p=0,6107
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	51/241 (21,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	36/245 (14,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,56 [0,97; 2,49] p=0,0632	1,44 [0,98; 2,12] p=0,0653	6,50 % [-0,30 %; 13,30 %] p=0,0623	1,54 [1,01; 2,36] p=0,0468
Nein	94/324 (29,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	46/321 (14,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,44 [1,65; 3,62] p<0,0001	2,02 [1,47; 2,78] p<0,0001	14,70 % [8,40 %; 20,90 %] p<0,0001	2,23 [1,57; 3,17] p<0,0001

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	45/223 (20,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	31/223 (13,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,57 [0,95; 2,58] p=0,0782	1,45 [0,96; 2,21] p=0,0806	6,30 % [-0,70 %; 13,20 %] p=0,0768	1,57 [0,99; 2,48] p=0,0546
Nein	100/342 (29,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	51/343 (14,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,37 [1,62; 3,45] p<0,0001	1,97 [1,45; 2,66] p<0,0001	14,40 % [8,30 %; 20,50 %] p<0,0001	2,15 [1,53; 3,01] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	40/211 (19,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	29/211 (13,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,47 [0,87; 2,47] p=0,1481	1,38 [0,89; 2,14] p=0,1504	5,20 % [-1,80 %; 12,30 %] p=0,1466	1,47 [0,91; 2,37] p=0,1143
Nein	105/354 (29,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	53/355 (14,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,40 [1,66; 3,48] p<0,0001	1,99 [1,48; 2,67] p<0,0001	14,70 % [8,70 %; 20,80 %] p<0,0001	2,19 [1,57; 3,04] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	111/434 (25,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	58/419 (13,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,14 [1,50; 3,04] p<0,0001	1,85 [1,39; 2,46] p<0,0001	11,70 % [6,50 %; 17,00 %] p<0,0001	2,02 [1,47; 2,77] p<0,0001
≥ 2	34/131 (26,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	24/147 (16,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,80 [1,00; 3,23] p=0,0490	1,59 [1,00; 2,54] p=0,0514	9,60 % [0,00 %; 19,20 %] p=0,0492	1,70 [1,01; 2,86] p=0,0473

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	68/226 (30,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	31/256 (12,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,12 [1,95; 5,00] p<0,0001	2,48 [1,69; 3,65] p<0,0001	18,00 % [10,80 %; 25,20 %] p<0,0001	2,75 [1,79; 4,20] p<0,0001
Nein	77/339 (22,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	51/308 (16,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,48 [1,00; 2,19] p=0,0498	1,37 [1,00; 1,89] p=0,0517	6,20 % [0,10 %; 12,20 %] p=0,0477	1,48 [1,04; 2,10] p=0,0306
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	43/200 (21,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	31/200 (15,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,49 [0,90; 2,49] p=0,1228	1,39 [0,91; 2,11] p=0,1251	6,00 % [-1,60 %; 13,60 %] p=0,1212	1,46 [0,92; 2,32] p=0,1080
Nein	102/365 (27,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	51/366 (13,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,40 [1,65; 3,48] p<0,0001	2,00 [1,48; 2,72] p<0,0001	14,00 % [8,20 %; 19,80 %] p<0,0001	2,22 [1,59; 3,11] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	144/550 (26,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	78/552 (14,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,15 [1,59; 2,93] p<0,0001	1,85 [1,45; 2,38] p<0,0001	12,10 % [7,40 %; 16,70 %] p<0,0001	2,02 [1,54; 2,67] p<0,0001
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	1/15 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/14 (28,6 %)	n.b. [11,17; n.b.]	0,18 [0,02; 1,85] p=0,1252	0,23 [0,03; 1,84] p=0,1675	-21,90 % [-48,70 %; 4,90 %] p=0,1094	0,24 [0,03; 2,17] p=0,2056

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leber- und Gallenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	87/335 (26,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	52/328 (15,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,86 [1,27; 2,73] p=0,0014	1,64 [1,20; 2,23] p=0,0017	10,10 % [4,00 %; 16,30 %] p=0,0012	1,81 [1,28; 2,55] p=0,0007
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	58/230 (25,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	30/238 (12,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,34 [1,44; 3,80] p=0,0005	2,00 [1,34; 2,99] p=0,0007	12,60 % [5,60 %; 19,60 %] p=0,0004	2,13 [1,37; 3,32] p=0,0008

a: Safety-Population

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode

c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode

d: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-55 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	16/202 (7,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/194 (0,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	16,60 [2,18; 126,45] p=0,0003	15,37 [2,06; 114,76] p=0,0077	7,40 % [3,50 %; 11,30 %] p=0,0002	15,84 [2,10; 119,39] p=0,0073
Weiblich	29/363 (8,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/372 (3,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,22 [1,15; 4,28] p=0,0147	2,12 [1,14; 3,95] p=0,0176	4,20 % [0,80 %; 7,60 %] p=0,0147	2,22 [1,17; 4,20] p=0,0144
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	27/349 (7,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/342 (2,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,01 [1,72; 9,34] p=0,0006	3,78 [1,67; 8,56] p=0,0014	5,70 % [2,50 %; 8,90 %] p=0,0005	3,91 [1,70; 8,97] p=0,0013
≥ 40 Jahre	18/216 (8,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/224 (3,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,46 [1,04; 5,77] p=0,0344	2,33 [1,04; 5,25] p=0,0407	4,80 % [0,30 %; 9,20 %] p=0,0345	2,47 [1,07; 5,68] p=0,0334
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	18/233 (7,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/239 (1,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6,59 [1,91; 22,67] p=0,0007	6,16 [1,84; 20,62] p=0,0032	6,50 % [2,80 %; 10,20 %] p=0,0006	6,40 [1,89; 21,72] p=0,0029
EU-Länder und Großbritannien	24/288 (8,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/284 (3,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,78 [1,27; 6,09] p=0,0081	2,63 [1,24; 5,56] p=0,0113	5,20 % [1,40 %; 9,00 %] p=0,0075	2,75 [1,28; 5,93] p=0,0095
Nordamerika	3/31 (9,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/24 (8,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,18 [0,18; 7,68] p=0,8647	1,16 [0,21; 6,41] p=0,8638	1,30 % [-13,80 %; 16,50 %] p=0,8623	1,17 [0,20; 7,02] p=0,8613

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Andere Länder	0/13 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/19 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,46 [0,02; 12,10] n.b.	0,48 [0,02; 10,86] n.b.	-5,30 % [-15,30 %; 4,80 %] p=0,3042	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9985
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	40/472 (8,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/471 (2,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,26 [1,72; 6,18] p=0,0001	3,07 [1,66; 5,67] p=0,0003	5,70 % [2,80 %; 8,60 %] p=0,0001	3,20 [1,71; 5,98] p=0,0003
> 3,5	5/93 (5,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/95 (2,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,64 [0,50; 13,97] p=0,2375	2,55 [0,51; 12,84] p=0,2551	3,30 % [-2,10 %; 8,70 %] p=0,2366	2,67 [0,52; 13,74] p=0,2412
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	40/471 (8,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/474 (2,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,29 [1,74; 6,24] p=0,0001	3,10 [1,68; 5,71] p=0,0003	5,70 % [2,80 %; 8,70 %] p=0,0001	3,22 [1,72; 6,03] p=0,0002
> 3,5	5/94 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/92 (2,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,53 [0,48; 13,37] p=0,2611	2,45 [0,49; 12,29] p=0,2773	3,10 % [-2,30 %; 8,60 %] p=0,2561	2,57 [0,50; 13,23] p=0,2600
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	21/241 (8,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/245 (4,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,24 [1,03; 4,87] p=0,0369	2,13 [1,03; 4,44] p=0,0422	4,60 % [0,30 %; 9,00 %] p=0,0364	2,22 [1,04; 4,71] p=0,0380
Nein	24/324 (7,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/321 (1,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5,06 [1,90; 13,42] p=0,0003	4,76 [1,84; 12,31] p=0,0013	5,80 % [2,70 %; 9,00 %] p=0,0003	4,94 [1,89; 12,95] p=0,0012

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	20/223 (9,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/223 (3,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,65 [1,14; 6,15] p=0,0193	2,50 [1,13; 5,56] p=0,0245	5,40 % [0,90 %; 9,90 %] p=0,0184	2,60 [1,15; 5,92] p=0,0221
Nein	25/342 (7,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/343 (2,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,79 [1,61; 8,88] p=0,0011	3,58 [1,57; 8,17] p=0,0024	5,30 % [2,10 %; 8,40 %] p=0,0010	3,72 [1,61; 8,60] p=0,0021
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	19/211 (9,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/211 (3,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,51 [1,07; 5,87] p=0,0289	2,38 [1,06; 5,30] p=0,0349	5,20 % [0,60 %; 9,90 %] p=0,0278	2,46 [1,08; 5,62] p=0,0326
Nein	26/354 (7,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/355 (2,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,94 [1,69; 9,20] p=0,0007	3,73 [1,64; 8,47] p=0,0017	5,40 % [2,30 %; 8,50 %] p=0,0006	3,88 [1,68; 8,94] p=0,0015
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	30/434 (6,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/419 (2,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,04 [1,47; 6,29] p=0,0018	2,90 [1,43; 5,85] p=0,0030	4,50 % [1,70 %; 7,30 %] p=0,0015	3,02 [1,48; 6,19] p=0,0024
≥ 2	15/131 (11,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/147 (3,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,67 [1,30; 10,40] p=0,0097	3,37 [1,26; 9,01] p=0,0156	8,00 % [1,90 %; 14,20 %] p=0,0108	3,50 [1,27; 9,64] p=0,0152
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	26/226 (11,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/256 (1,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8,19 [2,81; 23,85] p<0,0001	7,36 [2,61; 20,78] p=0,0002	9,90 % [5,50 %; 14,40 %] p<0,0001	7,76 [2,71; 22,22] p=0,0001

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Nein	19/339 (5,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/308 (3,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,60 [0,75; 3,42] p=0,2197	1,57 [0,76; 3,25] p=0,2240	2,00 % [-1,20 %; 5,20 %] p=0,2141	1,63 [0,78; 3,42] p=0,1983
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	19/200 (9,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/200 (3,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,39 [1,33; 8,69] p=0,0073	3,17 [1,29; 7,76] p=0,0117	6,50 % [1,80 %; 11,20 %] p=0,0067	3,26 [1,30; 8,17] p=0,0116
Nein	26/365 (7,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/366 (2,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,04 [1,41; 6,59] p=0,0032	2,90 [1,38; 6,10] p=0,0051	4,70 % [1,60 %; 7,70 %] p=0,0030	3,02 [1,42; 6,46] p=0,0042
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	44/550 (8,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/552 (2,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,34 [1,81; 6,17] p<0,0001	3,15 [1,75; 5,69] p=0,0001	5,50 % [2,80 %; 8,10 %] p<0,0001	3,29 [1,80; 6,00] p=0,0001
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	1/15 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/14 (7,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,93 [0,05; 16,42] p=0,9604	0,93 [0,06; 13,54] p=0,9597	-0,50 % [-19,00 %; 18,00 %] p=0,9597	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenerkrankungen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	28/335 (8,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/328 (2,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,18 [1,80; 9,72] p=0,0003	3,92 [1,74; 8,84] p=0,0010	6,20 % [2,90 %; 9,60 %] p=0,0003	4,09 [1,79; 9,36] p=0,0009
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	17/230 (7,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/238 (3,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,29 [0,97; 5,43] p=0,0528	2,20 [0,97; 5,00] p=0,0598	4,00 % [-0,10 %; 8,10 %] p=0,0531	2,28 [0,98; 5,28] p=0,0546

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.
Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-56 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	8/202 (4,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/194 (3,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,10 [0,39; 3,10] p=0,8546	1,10 [0,41; 2,97] p=0,8545	0,40 % [-3,40 %; 4,10 %] p=0,8543	1,11 [0,40; 3,06] p=0,8393

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Weiblich	19/363 (5,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/372 (5,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,97 [0,51; 1,85] p=0,9315	0,97 [0,53; 1,79] p=0,9315	-0,10 % [-3,40 %; 3,10 %] p=0,9315	0,98 [0,52; 1,83] p=0,9479
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	17/349 (4,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	17/342 (5,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,98 [0,49; 1,95] p=0,9517	0,98 [0,51; 1,89] p=0,9517	-0,10 % [-3,30 %; 3,10 %] p=0,9517	0,98 [0,50; 1,91] p=0,9449
≥ 40 Jahre	10/216 (4,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/224 (4,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,04 [0,42; 2,55] p=0,9337	1,04 [0,44; 2,44] p=0,9337	0,20 % [-3,70 %; 4,10 %] p=0,9337	1,07 [0,44; 2,56] p=0,8850
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	10/233 (4,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/239 (1,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,63 [0,81; 8,52] p=0,0940	2,56 [0,82; 8,06] p=0,1071	2,60 % [-0,50 %; 5,70 %] p=0,0945	2,60 [0,82; 8,30] p=0,1060
EU-Länder und Großbritannien	14/288 (4,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	23/284 (8,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,58 [0,29; 1,15] p=0,1158	0,60 [0,32; 1,14] p=0,1202	-3,20 % [-7,30 %; 0,80 %] p=0,1153	0,60 [0,31; 1,16] p=0,1269
Nordamerika	2/31 (6,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/24 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,15 [0,19; 90,65] n.b.	3,91 [0,20; 77,76] n.b.	6,50 % [-2,20 %; 15,10 %] p=0,1437	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Andere Länder	1/13 (7,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/19 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,68 [0,18; 124,19] n.b.	4,29 [0,19; 97,73] n.b.	7,70 % [-6,80 %; 22,20 %] p=0,2979	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	21/472 (4,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	24/471 (5,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,87 [0,48; 1,58] p=0,6417	0,87 [0,49; 1,55] p=0,6418	-0,60 % [-3,40 %; 2,10 %] p=0,6415	0,87 [0,49; 1,57] p=0,6480

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
> 3,5	6/93 (6,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/95 (3,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,12 [0,51; 8,72] p=0,2915	2,04 [0,53; 7,93] p=0,3018	3,30 % [-2,80 %; 9,40 %] p=0,2905	2,15 [0,54; 8,59] p=0,2796
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	21/471 (4,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	24/474 (5,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,88 [0,48; 1,59] p=0,6627	0,88 [0,50; 1,56] p=0,6628	-0,60 % [-3,30 %; 2,10 %] p=0,6624	0,88 [0,49; 1,58] p=0,6626
> 3,5	6/94 (6,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/92 (3,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,02 [0,49; 8,34] p=0,3225	1,96 [0,51; 7,59] p=0,3316	3,10 % [-3,00 %; 9,30 %] p=0,3182	2,08 [0,52; 8,34] p=0,2989
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	14/241 (5,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/245 (3,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,83 [0,75; 4,44] p=0,1779	1,78 [0,76; 4,16] p=0,1842	2,50 % [-1,20 %; 6,20 %] p=0,1776	1,83 [0,77; 4,36] p=0,1724
Nein	13/324 (4,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	19/321 (5,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,66 [0,32; 1,37] p=0,2652	0,68 [0,34; 1,35] p=0,2683	-1,90 % [-5,30 %; 1,40 %] p=0,2648	0,67 [0,33; 1,36] p=0,2703
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	13/223 (5,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/223 (3,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,91 [0,75; 4,88] p=0,1703	1,86 [0,76; 4,57] p=0,1776	2,70 % [-1,10 %; 6,50 %] p=0,1689	1,92 [0,77; 4,82] p=0,1634
Nein	14/342 (4,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/343 (5,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,69 [0,34; 1,39] p=0,2955	0,70 [0,36; 1,37] p=0,2981	-1,70 % [-5,00 %; 1,50 %] p=0,2947	0,70 [0,35; 1,38] p=0,2998

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	10/211 (4,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/211 (3,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,45 [0,54; 3,88] p=0,4582	1,43 [0,55; 3,68] p=0,4603	1,40 % [-2,30 %; 5,20 %] p=0,4573	1,47 [0,56; 3,86] p=0,4362
Nein	17/354 (4,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/355 (5,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6189	0,85 [0,45; 1,60] p=0,6191	-0,80 % [-4,10 %; 2,40 %] p=0,6185	0,85 [0,45; 1,62] p=0,6220
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	17/434 (3,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/419 (4,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,81 [0,42; 1,57] p=0,5396	0,82 [0,44; 1,54] p=0,5401	-0,90 % [-3,60 %; 1,90 %] p=0,5400	0,83 [0,44; 1,59] p=0,5759
≥ 2	10/131 (7,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/147 (4,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,65 [0,61; 4,47] p=0,3194	1,60 [0,63; 4,09] p=0,3234	2,90 % [-2,80 %; 8,60 %] p=0,3237	1,58 [0,60; 4,16] p=0,3517
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	12/226 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/256 (4,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,14 [0,50; 2,59] p=0,7542	1,13 [0,52; 2,47] p=0,7541	0,60 % [-3,30 %; 4,50 %] p=0,7548	1,12 [0,50; 2,49] p=0,7837
Nein	15/339 (4,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	15/308 (4,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,90 [0,43; 1,88] p=0,7881	0,91 [0,45; 1,83] p=0,7880	-0,40 % [-3,70 %; 2,80 %] p=0,7883	0,93 [0,45; 1,90] p=0,8415
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	9/200 (4,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/200 (2,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,84 [0,60; 5,58] p=0,2771	1,80 [0,61; 5,28] p=0,2841	2,00 % [-1,60 %; 5,60 %] p=0,2758	1,80 [0,60; 5,39] p=0,2896

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Nein	18/365 (4,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	22/366 (6,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,81 [0,43; 1,54] p=0,5214	0,82 [0,45; 1,50] p=0,5219	-1,10 % [-4,40 %; 2,20 %] p=0,5210	0,83 [0,44; 1,54] p=0,5539
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	27/550 (4,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	27/552 (4,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,00 [0,58; 1,74] p=0,9891	1,00 [0,60; 1,69] p=0,9891	0,00 % [-2,50 %; 2,60 %] p=0,9891	1,01 [0,59; 1,72] p=0,9714
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	0/15 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/14 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes-Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	17/335 (5,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/328 (3,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,54 [0,71; 3,34] p=0,2710	1,51 [0,72; 3,18] p=0,2745	1,70 % [-1,30 %; 4,80 %] p=0,2692	1,53 [0,72; 3,27] p=0,2706
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	10/230 (4,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/238 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,63 [0,28; 1,42] p=0,2627	0,65 [0,30; 1,40] p=0,2667	-2,40 % [-6,50 %; 1,80 %] p=0,2599	0,65 [0,29; 1,42] p=0,2775

a: Safety-Population

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode

c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode

d: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-57 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	3/202 (1,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/194 (0,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,91 [0,30; 28,21] p=0,3353	2,88 [0,30; 27,46] p=0,3576	1,00 % [-1,00 %; 2,90 %] p=0,3294	2,94 [0,31; 28,32] p=0,3496
Weiblich	6/363 (1,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/372 (1,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,55 [0,43; 5,53] p=0,4994	1,54 [0,44; 5,40] p=0,5025	0,60 % [-1,10 %; 2,30 %] p=0,5001	1,56 [0,44; 5,53] p=0,4906
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	8/472 (1,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/471 (0,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,69 [0,71; 10,20] p=0,1305	2,66 [0,71; 9,97] p=0,1464	1,10 % [-0,30 %; 2,40 %] p=0,1297	2,70 [0,72; 10,17] p=0,1427
> 3,5	1/93 (1,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/95 (2,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,51 [0,04; 5,67] p=0,5741	0,51 [0,05; 5,54] p=0,5806	-1,00 % [-4,60 %; 2,50 %] p=0,5715	0,53 [0,05; 5,89] p=0,6089
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	8/471 (1,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/474 (0,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,71 [0,71; 10,29] p=0,1270	2,68 [0,72; 10,05] p=0,1429	1,10 % [-0,30 %; 2,40 %] p=0,1268	2,71 [0,72; 10,23] p=0,1401
> 3,5	1/94 (1,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/92 (2,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,48 [0,04; 5,43] p=0,5490	0,49 [0,04; 5,30] p=0,5567	-1,10 % [-4,70 %; 2,50 %] p=0,5490	0,52 [0,05; 5,75] p=0,5945

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	1/200 (0,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/200 (1,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,50 [0,04; 5,53] p=0,5627	0,50 [0,05; 5,47] p=0,5701	-0,50 % [-2,20 %; 1,20 %] p=0,5621	0,50 [0,05; 5,54] p=0,5743
Nein	8/365 (2,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/366 (0,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,71 [0,71; 10,30] p=0,1279	2,67 [0,71; 10,00] p=0,1439	1,40 % [-0,40 %; 3,10 %] p=0,1272	2,74 [0,73; 10,34] p=0,1362
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	8/550 (1,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/552 (0,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,61 [0,53; 4,97] p=0,3991	1,61 [0,53; 4,88] p=0,4034	0,50 % [-0,70 %; 1,80 %] p=0,3989	1,63 [0,53; 4,99] p=0,3894
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	1/15 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/14 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,00 [0,11; 79,92] n.b.	2,81 [0,12; 63,83] n.b.	6,70 % [-6,00 %; 19,30 %] p=0,3006	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.

a: Safety-Population

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode

c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode

d: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-58 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	**Ponesimod**		**Teriflunomid**		**Ponesimod vs. Teriflunomid**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95 %-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95 %-KI] (Monate) [b]**	**OR [95 %-KI] p-Wert [c]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [c]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [c]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere oder schwerwiegende Infektionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	6/550 (1,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/552 (0,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,51 [0,42; 5,38] p=0,5216	1,50 [0,43; 5,30] p=0,5244	0,40 % [-0,80 %; 1,50 %] p=0,5215	1,53 [0,43; 5,42] p=0,5097
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	1/15 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/14 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,00 [0,11; 79,92] n.b.	2,81 [0,12; 63,83] n.b.	6,70 % [-6,00 %; 19,30 %] p=0,3006	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Subgruppenanalysen – Spezifische unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-59 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	8/204 (3,9 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1/194 (0,5 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	7,88 [0,98; 63,58] p=0,0225	7,61 [0,96; 60,26] p=0,0546	3,40 % [0,60 %; 6,30 %] p=0,0191	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Weiblich	8/363 (2,2 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	15/372 (4,0 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,54 [0,23; 1,28] p=0,1549	0,55 [0,23; 1,27] p=0,1615	-1,80 % [-4,30 %; 0,70 %] p=0,1526	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	13/349 (3,7 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	11/342 (3,2 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,16 [0,51; 2,64] p=0,7153	1,16 [0,53; 2,55] p=0,7154	0,50 % [-2,20 %; 3,20 %] p=0,7149	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
≥ 40 Jahre	3/218 (1,4 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	5/224 (2,2 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,61 [0,14; 2,59] p=0,5002	0,62 [0,15; 2,55] p=0,5041	-0,90 % [-3,30 %; 1,60 %] p=0,4981	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	5/233 (2,1 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	4/239 (1,7 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,29 [0,34; 4,86] p=0,7079	1,28 [0,35; 4,72] p=0,7083	0,50 % [-2,00 %; 2,90 %] p=0,7080	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
EU-Länder und Großbritannien	9/289 (3,1 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	10/284 (3,5 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,88 [0,35; 2,20] p=0,7858	0,88 [0,36; 2,14] p=0,7858	-0,40 % [-3,30 %; 2,50 %] p=0,7857	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Nordamerika	1/32 (3,1 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	2/24 (8,3 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,35 [0,03; 4,16] p=0,3959	0,38 [0,04; 3,90] p=0,4116	-5,20 % [-17,80 %; 7,40 %] p=0,4176	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Andere Länder	1/13 (7,7 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0/19 (0,0 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	4,68 [0,18; 124,19] n.b.	4,29 [0,19; 97,73] n.b.	7,70 % [-6,80 %; 22,20 %] p=0,2979	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	15/473 (3,2 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	11/471 (2,3 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,37 [0,62; 3,01] p=0,4330	1,36 [0,63; 2,92] p=0,4347	0,80 % [-1,30 %; 2,90 %] p=0,4324	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
> 3,5	1/94 (1,1 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	5/95 (5,3 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,19 [0,02; 1,69] p=0,1006	0,20 [0,02; 1,70] p=0,1409	-4,20 % [-9,10 %; 0,70 %] p=0,0961	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	15/472 (3,2 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	11/474 (2,3 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,38 [0,63; 3,04] p=0,4203	1,37 [0,64; 2,95] p=0,4221	0,90 % [-1,20 %; 2,90 %] p=0,4200	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
> 3,5	1/95 (1,1 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	5/92 (5,4 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,18 [0,02; 1,62] p=0,0900	0,19 [0,02; 1,63] p=0,1305	-4,40 % [-9,40 %; 0,70 %] p=0,0900	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	3/243 (1,2 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	8/245 (3,3 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,37 [0,10; 1,41] p=0,1312	0,38 [0,10; 1,41] p=0,1471	-2,00 % [-4,70 %; 0,60 %] p=0,1292	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Nein	13/324 (4,0 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	8/321 (2,5 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,64 [0,67; 4,00] p=0,2771	1,61 [0,68; 3,83] p=0,2817	1,50 % [-1,20 %; 4,30 %] p=0,2758	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	4/224 (1,8 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	6/223 (2,7 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,66 [0,18; 2,36] p=0,5182	0,66 [0,19; 2,32] p=0,5209	-0,90 % [-3,60 %; 1,80 %] p=0,5177	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Nein	12/343 (3,5 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	10/343 (2,9 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,21 [0,52; 2,83] p=0,6649	1,20 [0,53; 2,74] p=0,6652	0,60 % [-2,10 %; 3,20 %] p=0,6647	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	3/213 (1,4 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	7/211 (3,3 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,42 [0,11; 1,63] p=0,1958	0,42 [0,11; 1,62] p=0,2098	-1,90 % [-4,80 %; 1,00 %] p=0,1952	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Nein	13/354 (3,7 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	9/355 (2,5 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,47 [0,62; 3,47] p=0,3830	1,45 [0,63; 3,35] p=0,3856	1,10 % [-1,40 %; 3,70 %] p=0,3825	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	11/436 (2,5 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	11/419 (2,6 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,96 [0,41; 2,24] p=0,9248	0,96 [0,42; 2,19] p=0,9247	-0,10 % [-2,20 %; 2,00 %] p=0,9247	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
≥ 2	5/131 (3,8 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	5/147 (3,4 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,13 [0,32; 3,98] p=0,8530	1,12 [0,33; 3,79] p=0,8528	0,40 % [-4,00 %; 4,80 %] p=0,8532	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	6/226 (2,7 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	2/256 (0,8 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	3,46 [0,69; 17,34] p=0,1085	3,40 [0,69; 16,67] p=0,1316	1,90 % [-0,50 %; 4,20 %] p=0,1192	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Nein	10/341 (2,9 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	14/308 (4,5 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,63 [0,28; 1,45] p=0,2773	0,65 [0,29; 1,43] p=0,2810	-1,60 % [-4,50 %; 1,30 %] p=0,2815	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	4/202 (2,0 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	7/200 (3,5 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,56 [0,16; 1,93] p=0,3509	0,57 [0,17; 1,90] p=0,3573	-1,50 % [-4,70 %; 1,70 %] p=0,3505	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Nein	12/365 (3,3 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	9/366 (2,5 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,35 [0,56; 3,24] p=0,5028	1,34 [0,57; 3,13] p=0,5041	0,80 % [-1,60 %; 3,30 %] p=0,5024	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	16/552 (2,9 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	16/552 (2,9 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,00 [0,49; 2,02] p=1,0000	1,00 [0,51; 1,98] p=1,0000	0,00 % [-2,00 %; 2,00 %] p=1,0000	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	0/15 (0,0 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0/14 (0,0 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Selbstmordgedanken; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	11/336 (3,3 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	6/328 (1,8 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,82 [0,66; 4,97] p=0,2390	1,79 [0,67; 4,78] p=0,2458	1,40 % [-0,90 %; 3,80 %] p=0,2366	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	5/231 (2,2 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	10/238 (4,2 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,50 [0,17; 1,50] p=0,2105	0,52 [0,18; 1,48] p=0,2192	-2,00 % [-5,20 %; 1,10 %] p=0,2071	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-60 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	8/204 (3,9 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	2/194 (1,0 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	3,92 [0,82; 18,69] p=0,0658	3,80 [0,82; 17,69] p=0,0884	2,90 % [-0,10 %; 5,90 %] p=0,0606	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Weiblich	8/363 (2,2 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	17/372 (4,6 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,47 [0,20; 1,10] p=0,0771	0,48 [0,21; 1,10] p=0,0842	-2,40 % [-5,00 %; 0,20 %] p=0,0750	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	13/349 (3,7 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	14/342 (4,1 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,91 [0,42; 1,96] p=0,8027	0,91 [0,43; 1,91] p=0,8026	-0,40 % [-3,30 %; 2,50 %] p=0,8026	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
≥ 40 Jahre	3/218 (1,4 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	5/224 (2,2 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,61 [0,14; 2,59] p=0,5002	0,62 [0,15; 2,55] p=0,5041	-0,90 % [-3,30 %; 1,60 %] p=0,4981	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	5/233 (2,1 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	6/239 (2,5 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,85 [0,26; 2,83] p=0,7932	0,85 [0,26; 2,76] p=0,7932	-0,40 % [-3,10 %; 2,40 %] p=0,7928	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
EU-Länder und Großbritannien	9/289 (3,1 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	11/284 (3,9 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,80 [0,33; 1,96] p=0,6209	0,80 [0,34; 1,91] p=0,6214	-0,80 % [-3,80 %; 2,20 %] p=0,6209	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Nordamerika	1/32 (3,1 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	2/24 (8,3 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,35 [0,03; 4,16] p=0,3959	0,38 [0,04; 3,90] p=0,4116	-5,20 % [-17,80 %; 7,40 %] p=0,4176	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Andere Länder	1/13 (7,7 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0/19 (0,0 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	4,68 [0,18; 124,19] n.b.	4,29 [0,19; 97,73] n.b.	7,70 % [-6,80 %; 22,20 %] p=0,2979	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	15/473 (3,2 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	13/471 (2,8 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,15 [0,54; 2,45] p=0,7098	1,15 [0,55; 2,39] p=0,7099	0,40 % [-1,80 %; 2,60 %] p=0,7096	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
> 3,5	1/94 (1,1 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	6/95 (6,3 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,16 [0,02; 1,35] p=0,0566	0,17 [0,02; 1,37] p=0,0961	-5,30 % [-10,60 %; 0,10 %] p=0,0527	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	15/472 (3,2 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	13/474 (2,7 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,16 [0,55; 2,47] p=0,6930	1,16 [0,56; 2,41] p=0,6931	0,40 % [-1,70 %; 2,60 %] p=0,6928	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
> 3,5	1/95 (1,1 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	6/92 (6,5 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,15 [0,02; 1,29] p=0,0495	0,16 [0,02; 1,31] p=0,0883	-5,50 % [-10,90 %; 0,00 %] p=0,0491	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	3/243 (1,2 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	10/245 (4,1 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,29 [0,08; 1,08] p=0,0511	0,30 [0,08; 1,09] p=0,0667	-2,80 % [-5,70 %; 0,00 %] p=0,0494	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Nein	13/324 (4,0 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	9/321 (2,8 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,45 [0,61; 3,44] p=0,3982	1,43 [0,62; 3,30] p=0,4006	1,20 % [-1,60 %; 4,00 %] p=0,3972	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	4/224 (1,8 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	8/223 (3,6 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,49 [0,14; 1,65] p=0,2392	0,50 [0,15; 1,63] p=0,2489	-1,80 % [-4,80 %; 1,20 %] p=0,2383	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Nein	12/343 (3,5 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	11/343 (3,2 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,09 [0,48; 2,52] p=0,8321	1,09 [0,49; 2,44] p=0,8321	0,30 % [-2,40 %; 3,00 %] p=0,8320	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	3/213 (1,4 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	9/211 (4,3 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,32 [0,09; 1,20] p=0,0765	0,33 [0,09; 1,20] p=0,0930	-2,90 % [-6,00 %; 0,30 %] p=0,0757	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Nein	13/354 (3,7 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	10/355 (2,8 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,31 [0,57; 3,04] p=0,5206	1,30 [0,58; 2,93] p=0,5217	0,90 % [-1,80 %; 3,50 %] p=0,5203	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	11/436 (2,5 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	14/419 (3,3 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,75 [0,34; 1,67] p=0,4780	0,76 [0,35; 1,64] p=0,4792	-0,80 % [-3,10 %; 1,40 %] p=0,4787	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
≥ 2	5/131 (3,8 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	5/147 (3,4 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,13 [0,32; 3,98] p=0,8530	1,12 [0,33; 3,79] p=0,8528	0,40 % [-4,00 %; 4,80 %] p=0,8532	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	6/226 (2,7 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	2/256 (0,8 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	3,46 [0,69; 17,34] p=0,1085	3,40 [0,69; 16,67] p=0,1316	1,90 % [-0,50 %; 4,20 %] p=0,1192	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Nein	10/341 (2,9 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	17/308 (5,5 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,52 [0,23; 1,15] p=0,0996	0,53 [0,25; 1,14] p=0,1055	-2,60 % [-5,70 %; 0,50 %] p=0,1037	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	4/202 (2,0 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	9/200 (4,5 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,43 [0,13; 1,42] p=0,1538	0,44 [0,14; 1,41] p=0,1660	-2,50 % [-6,00 %; 0,90 %] p=0,1530	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Nein	12/365 (3,3 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	10/366 (2,7 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,21 [0,52; 2,84] p=0,6605	1,20 [0,53; 2,75] p=0,6608	0,60 % [-1,90 %; 3,00 %] p=0,6603	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	16/552 (2,9 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	19/552 (3,4 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,84 [0,43; 1,65] p=0,6065	0,84 [0,44; 1,62] p=0,6068	-0,50 % [-2,60 %; 1,50 %] p=0,6063	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	0/15 (0,0 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0/14 (0,0 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	OR [95 %-KI] p-Wert [c]	RR [95 %-KI] p-Wert [c]	RD [95 %-KI] p-Wert [c]	HR [95 %-KI] p-Wert [d]
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	11/336 (3,3 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	8/328 (2,4 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,35 [0,54; 3,41] p=0,5192	1,34 [0,55; 3,29] p=0,5205	0,80 % [-1,70 %; 3,40 %] p=0,5180	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	5/231 (2,2 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	11/238 (4,6 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,46 [0,16; 1,33] p=0,1432	0,47 [0,17; 1,33] p=0,1534	-2,50 % [-5,70 %; 0,80 %] p=0,1397	n.v. [n.v.; n.v.] p=n.v.

a: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
d: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Subgruppenanalysen – UE nach SOC

Tabelle 4-61 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	8/202 (4,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/194 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	17,00 [0,97; 296,59] n.b.	16,33 [0,95; 281,03] n.b.	4,00 % [1,30 %; 6,60 %] p=0,0039	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Weiblich	17/363 (4,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/372 (3,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,47 [0,69; 3,13] p=0,3106	1,45 [0,70; 3,00] p=0,3133	1,50 % [-1,40 %; 4,30 %] p=0,3109	1,48 [0,71; 3,11] p=0,2951
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	17/349 (4,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/342 (1,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,45 [1,26; 9,46] p=0,0108	3,33 [1,24; 8,93] p=0,0167	3,40 % [0,80 %; 6,00 %] p=0,0099	3,36 [1,24; 9,12] p=0,0171
≥ 40 Jahre	8/216 (3,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/224 (3,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,19 [0,42; 3,35] p=0,7383	1,19 [0,44; 3,21] p=0,7384	0,60 % [-2,80 %; 4,00 %] p=0,7384	1,24 [0,45; 3,42] p=0,6772

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	6/233 (2,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/239 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	13,69 [0,77; 244,34] n.b.	13,33 [0,76; 235,36] n.b.	2,60 % [0,50 %; 4,60 %] p=0,0131	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
EU-Länder und Großbritannien	14/288 (4,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/284 (4,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,16 [0,53; 2,55] p=0,7154	1,15 [0,54; 2,44] p=0,7154	0,60 % [-2,80 %; 4,00 %] p=0,7150	1,17 [0,54; 2,53] p=0,6878
Nordamerika	3/31 (9,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/24 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6,02 [0,30; 122,33] n.b.	5,47 [0,30; 101,06] n.b.	9,70 % [-0,70 %; 20,10 %] p=0,0684	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Andere Länder	2/13 (15,4 %)	n.b. [14,00; n.b.]	0/19 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8,48 [0,37; 192,51] n.b.	7,14 [0,37; 137,65] n.b.	15,40 % [-4,20 %; 35,00 %] p=0,1242	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	24/472 (5,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/471 (2,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,47 [1,17; 5,22] p=0,0148	2,40 [1,16; 4,95] p=0,0185	3,00 % [0,60 %; 5,30 %] p=0,0144	2,45 [1,17; 5,12] p=0,0174
> 3,5	1/93 (1,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/95 (2,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,51 [0,04; 5,67] p=0,5741	0,51 [0,05; 5,54] p=0,5806	-1,00 % [-4,60 %; 2,50 %] p=0,5715	0,54 [0,05; 5,94] p=0,6133
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	24/471 (5,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/474 (2,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,49 [1,18; 5,27] p=0,0138	2,42 [1,17; 5,00] p=0,0174	3,00 % [0,60 %; 5,40 %] p=0,0135	2,46 [1,18; 5,14] p=0,0167
> 3,5	1/94 (1,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/92 (2,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,48 [0,04; 5,43] p=0,5490	0,49 [0,04; 5,30] p=0,5567	-1,10 % [-4,70 %; 2,50 %] p=0,5490	0,52 [0,05; 5,77] p=0,5968

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	12/241 (5,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/245 (2,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,09 [0,77; 5,66] p=0,1401	2,03 [0,78; 5,33] p=0,1490	2,50 % [-0,80 %; 5,90 %] p=0,1399	2,11 [0,79; 5,63] p=0,1351
Nein	13/324 (4,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/321 (1,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,19 [0,82; 5,85] p=0,1078	2,15 [0,83; 5,58] p=0,1169	2,10 % [-0,50 %; 4,70 %] p=0,1062	2,19 [0,83; 5,75] p=0,1133
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	12/223 (5,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/223 (2,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,06 [0,76; 5,58] p=0,1493	2,00 [0,76; 5,24] p=0,1580	2,70 % [-1,00 %; 6,30 %] p=0,1479	2,09 [0,79; 5,58] p=0,1398
Nein	13/342 (3,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/343 (1,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,22 [0,83; 5,91] p=0,1023	2,17 [0,84; 5,65] p=0,1114	2,10 % [-0,40 %; 4,50 %] p=0,1015	2,20 [0,84; 5,80] p=0,1092
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	12/211 (5,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/211 (2,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,06 [0,76; 5,60] p=0,1488	2,00 [0,77; 5,23] p=0,1575	2,80 % [-1,00 %; 6,70 %] p=0,1473	2,08 [0,78; 5,55] p=0,1420
Nein	13/354 (3,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/355 (1,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,22 [0,83; 5,90] p=0,1025	2,17 [0,83; 5,65] p=0,1116	2,00 % [-0,40 %; 4,40 %] p=0,1018	2,21 [0,84; 5,81] p=0,1081

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	18/434 (4,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/419 (1,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,22 [0,96; 5,17] p=0,0575	2,17 [0,95; 4,94] p=0,0643	2,20 % [-0,10 %; 4,50 %] p=0,0552	2,25 [0,98; 5,18] p=0,0558
≥ 2	7/131 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/147 (2,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,02 [0,58; 7,06] p=0,2637	1,96 [0,59; 6,56] p=0,2726	2,60 % [-2,00 %; 7,30 %] p=0,2704	1,92 [0,56; 6,55] p=0,2987
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe; Subgruppe: Gd+ T1 Läsionen zu Baseline								
Ja	11/226 (4,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/256 (2,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,13 [0,78; 5,86] p=0,1343	2,08 [0,78; 5,53] p=0,1432	2,50 % [-0,80 %; 5,90 %] p=0,1413	2,06 [0,76; 5,56] p=0,1555
Nein	14/339 (4,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/308 (1,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,61 [0,93; 7,33] p=0,0595	2,54 [0,93; 6,98] p=0,0698	2,50 % [0,00 %; 5,10 %] p=0,0536	2,67 [0,96; 7,42] p=0,0591
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	12/200 (6,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/200 (2,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,49 [0,86; 7,20] p=0,0831	2,40 [0,86; 6,69] p=0,0940	3,50 % [-0,40 %; 7,40 %] p=0,0816	2,45 [0,86; 6,95] p=0,0928
Nein	13/365 (3,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/366 (1,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,89 [0,75; 4,80] p=0,1720	1,86 [0,75; 4,61] p=0,1792	1,60 % [-0,70 %; 4,00 %] p=0,1714	1,92 [0,77; 4,81] p=0,1647

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	25/550 (4,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/552 (2,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,34 [1,14; 4,81] p=0,0172	2,28 [1,13; 4,59] p=0,0208	2,60 % [0,50 %; 4,60 %] p=0,0169	2,34 [1,15; 4,75] p=0,0188
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	0/15 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/14 (7,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,29 [0,01; 7,74] n.b.	0,31 [0,01; 7,09] n.b.	-7,10 % [-20,60 %; 6,30 %] p=0,2994	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9984
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	12/335 (3,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/328 (1,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,01 [0,96; 9,43] p=0,0477	2,94 [0,96; 9,01] p=0,0596	2,40 % [0,00 %; 4,70 %] p=0,0457	3,01 [0,97; 9,33] p=0,0564
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	13/230 (5,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/238 (3,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,72 [0,70; 4,24] p=0,2319	1,68 [0,71; 3,98] p=0,2373	2,30 % [-1,50 %; 6,10 %] p=0,2326	1,72 [0,71; 4,16] p=0,2261

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-62 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	23/202 (11,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	28/194 (14,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,76 [0,42; 1,38] p=0,3661	0,79 [0,47; 1,32] p=0,3670	-3,00 % [-9,70 %; 3,60 %] p=0,3660	0,78 [0,45; 1,36] p=0,3847
Weiblich	49/363 (13,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	117/372 (31,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,34 [0,23; 0,49] p<0,0001	0,43 [0,32; 0,58] p<0,0001	-18,00 % [-23,80 %; -12,10 %] p<0,0001	0,39 [0,28; 0,54] p<0,0001
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	39/349 (11,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	78/342 (22,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,43 [0,28; 0,65] p<0,0001	0,49 [0,34; 0,70] p<0,0001	-11,60 % [-17,20 %; -6,10 %] p<0,0001	0,46 [0,31; 0,67] p<0,0001
≥ 40 Jahre	33/216 (15,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	67/224 (29,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,42 [0,27; 0,68] p=0,0003	0,51 [0,35; 0,74] p=0,0004	-14,60 % [-22,30 %; -7,00 %] p=0,0002	0,48 [0,32; 0,73] p=0,0005

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	19/233 (8,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	44/239 (18,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,39 [0,22; 0,70] p=0,0011	0,44 [0,27; 0,73] p=0,0016	-10,30 % [-16,30 %; -4,20 %] p=0,0009	0,41 [0,24; 0,71] p=0,0013
EU-Länder und Großbritannien	41/288 (14,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	85/284 (29,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,39 [0,26; 0,59] p<0,0001	0,48 [0,34; 0,67] p<0,0001	-15,70 % [-22,40 %; -9,00 %] p<0,0001	0,43 [0,30; 0,63] p<0,0001
Nordamerika	12/31 (38,7 %)	n.b. [7,36; n.b.]	12/24 (50,0 %)	13,83 [3,98; n.b.]	0,63 [0,21; 1,86] p=0,4067	0,77 [0,43; 1,41] p=0,4007	-11,30 % [-37,60 %; 15,10 %] p=0,4010	0,79 [0,35; 1,75] p=0,5531
Andere Länder	0/13 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/19 (21,1 %)	n.b. [21,72; n.b.]	0,13 [0,01; 2,59] n.b.	0,16 [0,01; 2,72] n.b.	-21,10 % [-39,40 %; -2,70 %] p=0,0244	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9968
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	63/472 (13,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	124/471 (26,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,43 [0,31; 0,60] p<0,0001	0,51 [0,39; 0,67] p<0,0001	-13,00 % [-18,00 %; -8,00 %] p<0,0001	0,47 [0,35; 0,64] p<0,0001
> 3,5	9/93 (9,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	21/95 (22,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,38 [0,16; 0,88] p=0,0203	0,44 [0,21; 0,91] p=0,0259	-12,40 % [-22,70 %; -2,10 %] p=0,0178	0,43 [0,20; 0,93] p=0,0328
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	63/471 (13,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	126/474 (26,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,43 [0,30; 0,60] p<0,0001	0,50 [0,38; 0,66] p<0,0001	-13,20 % [-18,20 %; -8,20 %] p<0,0001	0,46 [0,34; 0,63] p<0,0001
> 3,5	9/94 (9,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	19/92 (20,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,41 [0,17; 0,95] p=0,0352	0,46 [0,22; 0,97] p=0,0415	-11,10 % [-21,30 %; -0,90 %] p=0,0331	0,46 [0,21; 1,01] p=0,0541

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	31/241 (12,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	64/245 (26,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,42 [0,26; 0,67] p=0,0002	0,49 [0,33; 0,73] p=0,0004	-13,30 % [-20,20 %; -6,30 %] p=0,0002	0,45 [0,30; 0,70] p=0,0003
Nein	41/324 (12,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	81/321 (25,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,43 [0,28; 0,65] p<0,0001	0,50 [0,36; 0,71] p<0,0001	-12,60 % [-18,60 %; -6,60 %] p<0,0001	0,47 [0,32; 0,69] p<0,0001
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	27/223 (12,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	59/223 (26,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,38 [0,23; 0,63] p=0,0001	0,46 [0,30; 0,69] p=0,0002	-14,30 % [-21,60 %; -7,10 %] p<0,0001	0,43 [0,27; 0,67] p=0,0002
Nein	45/342 (13,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	86/343 (25,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,45 [0,30; 0,67] p<0,0001	0,53 [0,38; 0,73] p=0,0001	-11,90 % [-17,70 %; -6,10 %] p<0,0001	0,49 [0,34; 0,70] p=0,0001
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	29/211 (13,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	55/211 (26,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,45 [0,28; 0,74] p=0,0015	0,53 [0,35; 0,79] p=0,0021	-12,30 % [-19,90 %; -4,80 %] p=0,0013	0,49 [0,31; 0,77] p=0,0018
Nein	43/354 (12,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	90/355 (25,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,41 [0,27; 0,61] p<0,0001	0,48 [0,34; 0,67] p<0,0001	-13,20 % [-18,90 %; -7,50 %] p<0,0001	0,45 [0,31; 0,65] p<0,0001

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	50/434 (11,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	102/419 (24,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,41 [0,28; 0,59] p<0,0001	0,47 [0,35; 0,65] p<0,0001	-12,80 % [-17,90 %; -7,70 %] p<0,0001	0,44 [0,32; 0,62] p<0,0001
≥ 2	22/131 (16,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	43/147 (29,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,49 [0,27; 0,87] p=0,0145	0,57 [0,36; 0,91] p=0,0172	-12,50 % [-22,20 %; -2,70 %] p=0,0123	0,53 [0,32; 0,88] p=0,0148
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	22/226 (9,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	64/256 (25,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,32 [0,19; 0,55] p<0,0001	0,39 [0,25; 0,61] p<0,0001	-15,30 % [-21,80 %; -8,70 %] p<0,0001	0,35 [0,22; 0,57] p<0,0001
Nein	50/339 (14,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	79/308 (25,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,50 [0,34; 0,74] p=0,0005	0,57 [0,42; 0,79] p=0,0007	-10,90 % [-17,10 %; -4,70 %] p=0,0005	0,55 [0,39; 0,79] p=0,0010
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	25/200 (12,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	49/200 (24,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,44 [0,26; 0,75] p=0,0020	0,51 [0,33; 0,79] p=0,0027	-12,00 % [-19,50 %; -4,50 %] p=0,0018	0,47 [0,29; 0,76] p=0,0020
Nein	47/365 (12,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	96/366 (26,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,42 [0,28; 0,61] p<0,0001	0,49 [0,36; 0,67] p<0,0001	-13,40 % [-19,00 %; -7,70 %] p<0,0001	0,46 [0,33; 0,66] p<0,0001

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	71/550 (12,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	143/552 (25,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,42 [0,31; 0,58] p<0,0001	0,50 [0,39; 0,65] p<0,0001	-13,00 % [-17,60 %; -8,40 %] p<0,0001	0,46 [0,35; 0,61] p<0,0001
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	1/15 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/14 (14,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,43 [0,03; 5,33] p=0,5083	0,47 [0,05; 4,60] p=0,5137	-7,60 % [-29,90 %; 14,60 %] p=0,5022	0,51 [0,05; 5,68] p=0,5871
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	37/335 (11,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	70/328 (21,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,46 [0,30; 0,70] p=0,0003	0,52 [0,36; 0,75] p=0,0005	-10,30 % [-15,90 %; -4,70 %] p=0,0003	0,49 [0,33; 0,73] p=0,0004
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	35/230 (15,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	75/238 (31,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,39 [0,25; 0,61] p<0,0001	0,48 [0,34; 0,69] p<0,0001	-16,30 % [-23,80 %; -8,80 %] p<0,0001	0,44 [0,30; 0,66] p<0,0001

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-63 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	50/202 (24,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	52/194 (26,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,90 [0,57; 1,41] p=0,6411	0,92 [0,66; 1,29] p=0,6408	-2,10 % [-10,70 %; 6,60 %] p=0,6408	0,92 [0,62; 1,35] p=0,6596
Weiblich	92/363 (25,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	122/372 (32,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,70 [0,51; 0,96] p=0,0263	0,77 [0,61; 0,97] p=0,0272	-7,50 % [-14,00 %; -0,90 %] p=0,0256	0,74 [0,56; 0,97] p=0,0284
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	86/349 (24,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	107/342 (31,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,72 [0,51; 1,00] p=0,0518	0,79 [0,62; 1,00] p=0,0527	-6,60 % [-13,30 %; 0,00 %] p=0,0511	0,75 [0,57; 1,00] p=0,0502
≥ 40 Jahre	56/216 (25,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	67/224 (29,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,82 [0,54; 1,25] p=0,3523	0,87 [0,64; 1,17] p=0,3529	-4,00 % [-12,40 %; 4,40 %] p=0,3509	0,86 [0,60; 1,23] p=0,4030

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	46/233 (19,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	53/239 (22,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,86 [0,55; 1,35] p=0,5167	0,89 [0,63; 1,26] p=0,5167	-2,40 % [-9,80 %; 4,90 %] p=0,5158	0,90 [0,60; 1,33] p=0,5866
EU-Länder und Großbritannien	76/288 (26,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	105/284 (37,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,61 [0,43; 0,87] p=0,0066	0,71 [0,56; 0,91] p=0,0071	-10,60 % [-18,20 %; -3,00 %] p=0,0062	0,67 [0,49; 0,89] p=0,0069
Nordamerika	15/31 (48,4 %)	25,40 [3,52; n.b.]	10/24 (41,7 %)	n.b. [1,41; n.b.]	1,31 [0,45; 3,84] p=0,6228	1,16 [0,64; 2,11] p=0,6234	6,70 % [-19,70 %; 33,10 %] p=0,6182	1,12 [0,50; 2,50] p=0,7808
Andere Länder	5/13 (38,5 %)	n.b. [4,17; n.b.]	6/19 (31,6 %)	n.b. [7,75; n.b.]	1,35 [0,31; 5,94] p=0,6919	1,22 [0,47; 3,16] p=0,6855	6,90 % [-26,80 %; 40,60 %] p=0,6890	1,25 [0,38; 4,13] p=0,7084
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	126/472 (26,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	150/471 (31,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,78 [0,59; 1,03] p=0,0823	0,84 [0,69; 1,02] p=0,0830	-5,20 % [-11,00 %; 0,60 %] p=0,0816	0,81 [0,64; 1,03] p=0,0807
> 3,5	16/93 (17,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	24/95 (25,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,61 [0,30; 1,25] p=0,1782	0,68 [0,39; 1,20] p=0,1821	-8,10 % [-19,70 %; 3,60 %] p=0,1743	0,67 [0,36; 1,27] p=0,2215
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	125/471 (26,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	150/474 (31,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,78 [0,59; 1,03] p=0,0842	0,84 [0,69; 1,02] p=0,0849	-5,10 % [-10,90 %; 0,70 %] p=0,0835	0,81 [0,64; 1,02] p=0,0770
> 3,5	17/94 (18,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	24/92 (26,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,63 [0,31; 1,26] p=0,1893	0,69 [0,40; 1,20] p=0,1924	-8,00 % [-19,90 %; 3,90 %] p=0,1866	0,70 [0,37; 1,30] p=0,2541

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	62/241 (25,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	75/245 (30,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,79 [0,53; 1,17] p=0,2318	0,84 [0,63; 1,12] p=0,2327	-4,90 % [-12,90 %; 3,10 %] p=0,2304	0,82 [0,58; 1,14] p=0,2377
Nein	80/324 (24,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	99/321 (30,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,73 [0,52; 1,04] p=0,0814	0,80 [0,62; 1,03] p=0,0824	-6,10 % [-13,00 %; 0,70 %] p=0,0805	0,78 [0,58; 1,04] p=0,0923
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	57/223 (25,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	66/223 (29,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,82 [0,54; 1,24] p=0,3408	0,86 [0,64; 1,17] p=0,3412	-4,00 % [-12,30 %; 4,30 %] p=0,3398	0,85 [0,60; 1,22] p=0,3855
Nein	85/342 (24,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	108/343 (31,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,72 [0,52; 1,01] p=0,0538	0,79 [0,62; 1,00] p=0,0549	-6,60 % [-13,40 %; 0,10 %] p=0,0530	0,76 [0,57; 1,01] p=0,0559
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	52/211 (24,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	66/211 (31,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,72 [0,47; 1,10] p=0,1293	0,79 [0,58; 1,07] p=0,1308	-6,60 % [-15,20 %; 1,90 %] p=0,1278	0,76 [0,53; 1,09] p=0,1333
Nein	90/354 (25,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	108/355 (30,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,78 [0,56; 1,08] p=0,1382	0,84 [0,66; 1,06] p=0,1391	-5,00 % [-11,60 %; 1,60 %] p=0,1373	0,82 [0,62; 1,08] p=0,1555

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	110/434 (25,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	127/419 (30,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,78 [0,58; 1,05] p=0,1058	0,84 [0,67; 1,04] p=0,1064	-5,00 % [-11,00 %; 1,00 %] p=0,1054	0,83 [0,64; 1,07] p=0,1557
≥ 2	32/131 (24,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	47/147 (32,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,69 [0,41; 1,17] p=0,1646	0,76 [0,52; 1,12] p=0,1678	-7,50 % [-18,10 %; 3,00 %] p=0,1604	0,69 [0,44; 1,08] p=0,1011
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Subgruppe: Gd+ T1 Läsionen zu Baseline								
Ja	57/226 (25,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	80/256 (31,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,74 [0,50; 1,11] p=0,1435	0,81 [0,60; 1,08] p=0,1458	-6,00 % [-14,00 %; 2,00 %] p=0,1406	0,76 [0,54; 1,07] p=0,1175
Nein	85/339 (25,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	93/308 (30,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,77 [0,55; 1,09] p=0,1455	0,83 [0,65; 1,07] p=0,1457	-5,10 % [-12,00 %; 1,80 %] p=0,1456	0,82 [0,61; 1,10] p=0,1818
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	47/200 (23,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	58/200 (29,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,75 [0,48; 1,18] p=0,2119	0,81 [0,58; 1,13] p=0,2130	-5,50 % [-14,10 %; 3,10 %] p=0,2104	0,77 [0,52; 1,13] p=0,1825
Nein	95/365 (26,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	116/366 (31,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,76 [0,55; 1,04] p=0,0911	0,82 [0,65; 1,03] p=0,0921	-5,70 % [-12,20 %; 0,90 %] p=0,0903	0,81 [0,61; 1,06] p=0,1197

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	140/550 (25,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	171/552 (31,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,76 [0,58; 0,99] p=0,0417	0,82 [0,68; 0,99] p=0,0424	-5,50 % [-10,80 %; -0,20 %] p=0,0412	0,80 [0,64; 1,00] p=0,0470
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	2/15 (13,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/14 (21,4 %)	n.b. [0,89; n.b.]	0,56 [0,08; 4,01] p=0,5709	0,62 [0,12; 3,19] p=0,5693	-8,10 % [-35,60 %; 19,40 %] p=0,5644	0,59 [0,10; 3,53] p=0,5632
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	76/335 (22,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	91/328 (27,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,76 [0,54; 1,09] p=0,1340	0,82 [0,63; 1,06] p=0,1348	-5,10 % [-11,70 %; 1,50 %] p=0,1333	0,81 [0,59; 1,09] p=0,1624
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	66/230 (28,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	83/238 (34,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,75 [0,51; 1,11] p=0,1519	0,82 [0,63; 1,07] p=0,1533	-6,20 % [-14,60 %; 2,20 %] p=0,1502	0,79 [0,57; 1,09] p=0,1455

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-64 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Untersuchungen aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	76/202 (37,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	39/194 (20,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,40 [1,52; 3,77] p=0,0001	1,87 [1,34; 2,61] p=0,0002	17,50 % [8,80 %; 26,30 %] p<0,0001	2,15 [1,46; 3,17] p<0,0001
Weiblich	111/363 (30,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	95/372 (25,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,28 [0,93; 1,77] p=0,1284	1,20 [0,95; 1,51] p=0,1291	5,00 % [-1,40 %; 11,50 %] p=0,1278	1,24 [0,94; 1,63] p=0,1236
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	118/349 (33,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	72/342 (21,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,92 [1,36; 2,70] p=0,0002	1,61 [1,25; 2,07] p=0,0002	12,80 % [6,20 %; 19,30 %] p=0,0001	1,78 [1,33; 2,39] p=0,0001
≥ 40 Jahre	69/216 (31,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	62/224 (27,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,23 [0,81; 1,85] p=0,3285	1,15 [0,87; 1,54] p=0,3286	4,30 % [-4,30 %; 12,80 %] p=0,3278	1,19 [0,84; 1,67] p=0,3331

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	79/233 (33,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	58/239 (24,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,60 [1,07; 2,39] p=0,0212	1,40 [1,05; 1,86] p=0,0223	9,60 % [1,50 %; 17,80 %] p=0,0205	1,55 [1,10; 2,17] p=0,0115
EU-Länder und Großbritannien	91/288 (31,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	66/284 (23,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,53 [1,05; 2,21] p=0,0252	1,36 [1,04; 1,78] p=0,0264	8,40 % [1,10 %; 15,60 %] p=0,0244	1,43 [1,04; 1,97] p=0,0265
Nordamerika	15/31 (48,4 %)	19,42 [11,11; n.b.]	6/24 (25,0 %)	n.b. [19,38; n.b.]	2,81 [0,88; 8,99] p=0,0794	1,94 [0,89; 4,23] p=0,0981	23,40 % [-1,30 %; 48,10 %] p=0,0634	2,20 [0,85; 5,68] p=0,1024
Andere Länder	2/13 (15,4 %)	n.b. [13,63; n.b.]	4/19 (21,1 %)	n.b. [22,11; n.b.]	0,68 [0,10; 4,41] p=0,6913	0,73 [0,16; 3,42] p=0,6905	-5,70 % [-32,50 %; 21,20 %] p=0,6790	0,67 [0,12; 3,64] p=0,6377
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	162/472 (34,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	110/471 (23,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,72 [1,29; 2,28] p=0,0002	1,47 [1,20; 1,80] p=0,0002	11,00 % [5,20 %; 16,70 %] p=0,0002	1,58 [1,24; 2,02] p=0,0002
> 3,5	25/93 (26,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	24/95 (25,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,09 [0,57; 2,09] p=0,8010	1,06 [0,66; 1,72] p=0,8005	1,60 % [-10,90 %; 14,20 %] p=0,8005	1,14 [0,65; 1,99] p=0,6513
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	162/471 (34,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	111/474 (23,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,72 [1,29; 2,28] p=0,0002	1,47 [1,20; 1,80] p=0,0002	11,00 % [5,20 %; 16,70 %] p=0,0002	1,58 [1,24; 2,01] p=0,0002
> 3,5	25/94 (26,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	23/92 (25,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,09 [0,56; 2,10] p=0,8041	1,06 [0,65; 1,73] p=0,8037	1,60 % [-11,00 %; 14,20 %] p=0,8035	1,14 [0,65; 2,01] p=0,6467

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	72/241 (29,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	63/245 (25,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,23 [0,83; 1,83] p=0,3063	1,16 [0,87; 1,55] p=0,3067	4,20 % [-3,80 %; 12,10 %] p=0,3055	1,23 [0,88; 1,73] p=0,2289
Nein	115/324 (35,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	71/321 (22,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,94 [1,37; 2,74] p=0,0002	1,60 [1,25; 2,06] p=0,0002	13,40 % [6,50 %; 20,30 %] p=0,0001	1,75 [1,30; 2,35] p=0,0002
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	65/223 (29,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	53/223 (23,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,32 [0,86; 2,01] p=0,1982	1,23 [0,90; 1,68] p=0,1993	5,40 % [-2,80 %; 13,60 %] p=0,1968	1,33 [0,92; 1,91] p=0,1254
Nein	122/342 (35,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	81/343 (23,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,79 [1,28; 2,50] p=0,0006	1,51 [1,19; 1,92] p=0,0007	12,10 % [5,30 %; 18,80 %] p=0,0005	1,62 [1,22; 2,15] p=0,0008
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	58/211 (27,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	51/211 (24,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,19 [0,77; 1,84] p=0,4368	1,14 [0,82; 1,57] p=0,4369	3,30 % [-5,00 %; 11,70 %] p=0,4359	1,20 [0,82; 1,74] p=0,3508
Nein	129/354 (36,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	83/355 (23,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,88 [1,35; 2,61] p=0,0001	1,56 [1,23; 1,97] p=0,0002	13,10 % [6,40 %; 19,70 %] p=0,0001	1,70 [1,29; 2,24] p=0,0002

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	140/434 (32,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	98/419 (23,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,56 [1,15; 2,11] p=0,0039	1,38 [1,11; 1,72] p=0,0043	8,90 % [2,90 %; 14,80 %] p=0,0037	1,49 [1,15; 1,93] p=0,0024
≥ 2	47/131 (35,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	36/147 (24,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,73 [1,03; 2,90] p=0,0387	1,47 [1,02; 2,11] p=0,0401	11,40 % [0,60 %; 22,10 %] p=0,0380	1,56 [1,01; 2,40] p=0,0457
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	79/226 (35,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	54/256 (21,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,01 [1,34; 3,02] p=0,0007	1,66 [1,23; 2,23] p=0,0008	13,90 % [5,90 %; 21,80 %] p=0,0007	1,77 [1,25; 2,50] p=0,0012
Nein	108/339 (31,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	80/308 (26,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,33 [0,95; 1,88] p=0,0999	1,23 [0,96; 1,57] p=0,1016	5,90 % [-1,10 %; 12,90 %] p=0,0980	1,33 [1,00; 1,78] p=0,0528
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	60/200 (30,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	48/200 (24,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,36 [0,87; 2,12] p=0,1771	1,25 [0,90; 1,73] p=0,1784	6,00 % [-2,70 %; 14,70 %] p=0,1755	1,29 [0,88; 1,88] p=0,1930
Nein	127/365 (34,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	86/366 (23,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,74 [1,26; 2,40] p=0,0008	1,48 [1,17; 1,87] p=0,0009	11,30 % [4,80 %; 17,80 %] p=0,0007	1,63 [1,24; 2,15] p=0,0004

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	185/550 (33,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	129/552 (23,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,66 [1,27; 2,17] p=0,0002	1,44 [1,19; 1,74] p=0,0002	10,30 % [5,00 %; 15,60 %] p=0,0001	1,55 [1,24; 1,94] p=0,0001
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	2/15 (13,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/14 (35,7 %)	n.b. [11,17; n.b.]	0,28 [0,04; 1,76] p=0,1667	0,37 [0,09; 1,62] p=0,1887	-22,40 % [-52,80 %; 8,00 %] p=0,1494	0,41 [0,08; 2,10] p=0,2826
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	111/335 (33,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	83/328 (25,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,46 [1,04; 2,05] p=0,0268	1,31 [1,03; 1,67] p=0,0279	7,80 % [0,90 %; 14,70 %] p=0,0260	1,42 [1,07; 1,89] p=0,0153
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	76/230 (33,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	51/238 (21,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,81 [1,20; 2,74] p=0,0048	1,54 [1,14; 2,09] p=0,0054	11,60 % [3,60 %; 19,60 %] p=0,0045	1,64 [1,15; 2,34] p=0,0063

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Subgruppenanalysen – UE nach PT

Tabelle 4-65 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Dyspnoe in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	12/202 (5,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/194 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	25,52 [1,50; 434,18] n.b.	24,01 [1,43; 402,86] n.b.	5,90 % [2,70 %; 9,20 %] p=0,0004	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Weiblich	18/363 (5,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/372 (1,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,72 [1,12; 6,59] p=0,0215	2,63 [1,11; 6,23] p=0,0274	3,10 % [0,50 %; 5,70 %] p=0,0216	2,71 [1,13; 6,50] p=0,0250
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	20/349 (5,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/342 (1,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5,14 [1,74; 15,19] p=0,0011	4,90 [1,69; 14,19] p=0,0034	4,60 % [1,90 %; 7,30 %] p=0,0009	5,03 [1,72; 14,72] p=0,0032
≥ 40 Jahre	10/216 (4,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/224 (1,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,58 [0,97; 13,18] p=0,0418	3,46 [0,96; 12,39] p=0,0569	3,30 % [0,10 %; 6,50 %] p=0,0426	3,56 [0,98; 12,96] p=0,0535

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	15/233 (6,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/239 (0,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	16,38 [2,15; 125,01] p=0,0003	15,39 [2,05; 115,54] p=0,0079	6,00 % [2,80 %; 9,30 %] p=0,0003	15,89 [2,10; 120,29] p=0,0074
EU-Länder und Großbritannien	14/288 (4,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/284 (1,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,58 [1,16; 11,00] p=0,0181	3,45 [1,15; 10,36] p=0,0272	3,50 % [0,60 %; 6,30 %] p=0,0171	3,55 [1,17; 10,78] p=0,0255
Nordamerika	1/31 (3,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/24 (8,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,37 [0,03; 4,30] p=0,4124	0,39 [0,04; 4,02] p=0,4267	-5,10 % [-17,80 %; 7,60 %] p=0,4301	0,36 [0,03; 3,98] p=0,4057
Andere Länder	0/13 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/19 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	26/472 (5,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/471 (1,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,52 [1,84; 11,08] p=0,0003	4,32 [1,80; 10,41] p=0,0011	4,20 % [1,90 %; 6,50 %] p=0,0003	4,45 [1,83; 10,80] p=0,0010
> 3,5	4/93 (4,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/95 (1,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,22 [0,46; 38,53] p=0,1675	4,09 [0,47; 35,88] p=0,2041	3,20 % [-1,40 %; 7,90 %] p=0,1669	4,21 [0,47; 37,70] p=0,1984

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	26/471 (5,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/474 (1,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,56 [1,86; 11,18] p=0,0003	4,36 [1,81; 10,50] p=0,0010	4,30 % [2,00 %; 6,50 %] p=0,0003	4,48 [1,84; 10,88] p=0,0009
> 3,5	4/94 (4,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/92 (1,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,04 [0,44; 36,89] p=0,1828	3,92 [0,45; 34,37] p=0,2182	3,20 % [-1,40 %; 7,80 %] p=0,1768	4,05 [0,45; 36,25] p=0,2109
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	13/241 (5,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/245 (2,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,74 [0,96; 7,80] p=0,0506	2,64 [0,96; 7,30] p=0,0608	3,40 % [0,00 %; 6,70 %] p=0,0502	2,71 [0,97; 7,61] p=0,0580
Nein	17/324 (5,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/321 (0,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8,83 [2,02; 38,55] p=0,0005	8,42 [1,96; 36,15] p=0,0042	4,60 % [2,00 %; 7,20 %] p=0,0004	8,64 [2,00; 37,41] p=0,0039
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	12/223 (5,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/223 (1,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,17 [1,16; 14,99] p=0,0182	4,00 [1,14; 13,98] p=0,0299	4,00 % [0,70 %; 7,40 %] p=0,0174	4,11 [1,16; 14,57] p=0,0285
Nein	18/342 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/343 (1,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,71 [1,58; 14,06] p=0,0024	4,51 [1,54; 13,20] p=0,0059	4,10 % [1,50 %; 6,70 %] p=0,0022	4,63 [1,57; 13,69] p=0,0055

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	12/211 (5,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/211 (1,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,12 [0,99; 9,84] p=0,0417	3,00 [0,98; 9,15] p=0,0535	3,80 % [0,20 %; 7,40 %] p=0,0404	3,08 [0,99; 9,54] p=0,0516
Nein	18/354 (5,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/355 (0,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6,29 [1,83; 21,53] p=0,0009	6,02 [1,79; 20,25] p=0,0037	4,20 % [1,80 %; 6,70 %] p=0,0008	6,18 [1,82; 20,97] p=0,0035
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	19/434 (4,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/419 (1,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,75 [1,60; 14,08] p=0,0020	4,59 [1,57; 13,37] p=0,0053	3,40 % [1,30 %; 5,60 %] p=0,0017	4,71 [1,60; 13,86] p=0,0048
≥ 2	11/131 (8,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/147 (2,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,40 [1,20; 16,14] p=0,0157	4,12 [1,17; 14,43] p=0,0271	6,40 % [1,10 %; 11,60 %] p=0,0181	4,23 [1,18; 15,17] p=0,0268
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe; Subgruppe: Gd+ T1 Läsionen zu Baseline								
Ja	20/226 (8,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/256 (1,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8,19 [2,40; 27,94] p<0,0001	7,55 [2,27; 25,08] p=0,0010	7,70 % [3,70 %; 11,60 %] p=0,0001	7,86 [2,33; 26,44] p=0,0009
Nein	10/339 (2,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/308 (1,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,31 [0,72; 7,44] p=0,1497	2,27 [0,72; 7,17] p=0,1618	1,70 % [-0,50 %; 3,90 %] p=0,1414	2,32 [0,73; 7,41] p=0,1541

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	15/200 (7,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/200 (1,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5,32 [1,52; 18,69] p=0,0038	5,00 [1,47; 17,00] p=0,0100	6,00 % [2,00 %; 10,00 %] p=0,0034	5,14 [1,49; 17,75] p=0,0096
Nein	15/365 (4,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/366 (1,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,88 [1,27; 11,80] p=0,0104	3,76 [1,26; 11,22] p=0,0176	3,00 % [0,70 %; 5,30 %] p=0,0101	3,86 [1,28; 11,63] p=0,0164
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	29/550 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/552 (1,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,33 [1,88; 9,98] p=0,0002	4,16 [1,84; 9,41] p=0,0006	4,00 % [1,90 %; 6,10 %] p=0,0002	4,28 [1,87; 9,76] p=0,0006
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	1/15 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/14 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,00 [0,11; 79,92] n.b.	2,81 [0,12; 63,83] n.b.	6,70 % [-6,00 %; 19,30 %] p=0,3006	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	19/335 (5,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/328 (0,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9,80 [2,26; 42,42] p=0,0002	9,30 [2,18; 39,62] p=0,0026	5,10 % [2,40 %; 7,70 %] p=0,0001	9,59 [2,23; 41,18] p=0,0024
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	11/230 (4,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/238 (2,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,34 [0,80; 6,84] p=0,1108	2,28 [0,80; 6,45] p=0,1216	2,70 % [-0,60 %; 6,00 %] p=0,1118	2,33 [0,81; 6,69] p=0,1178

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-66 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für die PT Alopezie in der SOC Erkrankungen der Haut aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut - PT: Alopezie - Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	2/202 (1,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/194 (4,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,23 [0,05; 1,11] p=0,0472	0,24 [0,05; 1,12] p=0,0688	-3,10 % [-6,20 %; 0,00 %] p=0,0485	0,24 [0,05; 1,12] p=0,0700
Weiblich	16/363 (4,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	64/372 (17,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,22 [0,13; 0,39] p<0,0001	0,26 [0,15; 0,43] p<0,0001	-12,80 % [-17,20 %; -8,40 %] p<0,0001	0,24 [0,14; 0,42] p<0,0001
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut - PT: Alopezie - Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	12/349 (3,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	40/342 (11,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,27 [0,14; 0,52] p<0,0001	0,29 [0,16; 0,55] p=0,0001	-8,30 % [-12,20 %; -4,40 %] p<0,0001	0,28 [0,15; 0,54] p=0,0001
≥ 40 Jahre	6/216 (2,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	32/224 (14,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,17 [0,07; 0,42] p<0,0001	0,19 [0,08; 0,46] p=0,0002	-11,50 % [-16,60 %; -6,40 %] p<0,0001	0,19 [0,08; 0,45] p=0,0002

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut - PT: Alopezie - Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	4/233 (1,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	25/239 (10,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,15 [0,05; 0,44] p<0,0001	0,16 [0,06; 0,46] p=0,0007	-8,70 % [-13,00 %; -4,50 %] p<0,0001	0,16 [0,06; 0,46] p=0,0006
EU-Länder und Großbritannien	10/288 (3,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	38/284 (13,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,23 [0,11; 0,48] p<0,0001	0,26 [0,13; 0,51] p<0,0001	-9,90 % [-14,40 %; -5,40 %] p<0,0001	0,25 [0,12; 0,50] p<0,0001
Nordamerika	4/31 (12,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/24 (29,2 %)	n.b. [12,95; n.b.]	0,36 [0,09; 1,42] p=0,1384	0,44 [0,15; 1,34] p=0,1487	-16,30 % [-37,90 %; 5,40 %] p=0,1414	0,44 [0,13; 1,50] p=0,1897
Andere Länder	0/13 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/19 (10,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,26 [0,01; 5,86] n.b.	0,29 [0,01; 5,51] n.b.	-10,50 % [-24,30 %; 3,30 %] p=0,1349	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9978
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut - PT: Alopezie - Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	17/472 (3,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	62/471 (13,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,25 [0,14; 0,43] p<0,0001	0,27 [0,16; 0,46] p<0,0001	-9,60 % [-13,00 %; -6,10 %] p<0,0001	0,26 [0,15; 0,45] p<0,0001
> 3,5	1/93 (1,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/95 (10,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,09 [0,01; 0,74] p=0,0059	0,10 [0,01; 0,78] p=0,0281	-9,50 % [-16,00 %; -2,90 %] p=0,0045	0,10 [0,01; 0,79] p=0,0287
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut - PT: Alopezie - Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	17/471 (3,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	63/474 (13,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,24 [0,14; 0,42] p<0,0001	0,27 [0,16; 0,46] p<0,0001	-9,70 % [-13,20 %; -6,20 %] p<0,0001	0,26 [0,15; 0,45] p<0,0001
> 3,5	1/94 (1,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/92 (9,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,10 [0,01; 0,80] p=0,0086	0,11 [0,01; 0,84] p=0,0335	-8,70 % [-15,10 %; -2,30 %] p=0,0077	0,11 [0,01; 0,86] p=0,0354

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut - PT: Alopezie - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	7/241 (2,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	37/245 (15,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,17 [0,07; 0,39] p<0,0001	0,19 [0,09; 0,42] p<0,0001	-12,20 % [-17,20 %; -7,20 %] p<0,0001	0,18 [0,08; 0,41] p<0,0001
Nein	11/324 (3,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	35/321 (10,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,29 [0,14; 0,58] p=0,0002	0,31 [0,16; 0,60] p=0,0005	-7,50 % [-11,40 %; -3,60 %] p=0,0002	0,30 [0,15; 0,60] p=0,0006
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut - PT: Alopezie - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	7/223 (3,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	32/223 (14,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,19 [0,08; 0,45] p<0,0001	0,22 [0,10; 0,48] p=0,0002	-11,20 % [-16,30 %; -6,10 %] p<0,0001	0,21 [0,09; 0,48] p=0,0002
Nein	11/342 (3,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	40/343 (11,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,25 [0,13; 0,50] p<0,0001	0,28 [0,14; 0,53] p=0,0001	-8,40 % [-12,30 %; -4,60 %] p<0,0001	0,27 [0,14; 0,52] p=0,0001
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut - PT: Alopezie - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	7/211 (3,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	32/211 (15,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,19 [0,08; 0,45] p<0,0001	0,22 [0,10; 0,48] p=0,0002	-11,80 % [-17,30 %; -6,40 %] p<0,0001	0,21 [0,09; 0,47] p=0,0002
Nein	11/354 (3,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	40/355 (11,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,25 [0,13; 0,50] p<0,0001	0,28 [0,14; 0,53] p=0,0001	-8,20 % [-11,90 %; -4,40 %] p<0,0001	0,27 [0,14; 0,52] p=0,0001

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut - PT: Alopezie - Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	9/434 (2,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	51/419 (12,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,15 [0,07; 0,32] p<0,0001	0,17 [0,09; 0,34] p<0,0001	-10,10 % [-13,50 %; -6,70 %] p<0,0001	0,16 [0,08; 0,33] p<0,0001
≥ 2	9/131 (6,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	21/147 (14,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,44 [0,20; 1,00] p=0,0471	0,48 [0,23; 1,01] p=0,0540	-7,40 % [-14,50 %; -0,30 %] p=0,0414	0,47 [0,21; 1,02] p=0,0578
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut - PT: Alopezie - Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	6/226 (2,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	34/256 (13,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,18 [0,07; 0,43] p<0,0001	0,20 [0,09; 0,47] p=0,0002	-10,60 % [-15,30 %; -6,00 %] p<0,0001	0,19 [0,08; 0,45] p=0,0002
Nein	12/339 (3,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	37/308 (12,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,27 [0,14; 0,53] p<0,0001	0,29 [0,16; 0,56] p=0,0002	-8,50 % [-12,60 %; -4,30 %] p<0,0001	0,29 [0,15; 0,56] p=0,0002
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut - PT: Alopezie - Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	5/200 (2,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	27/200 (13,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,16 [0,06; 0,44] p<0,0001	0,18 [0,07; 0,47] p=0,0004	-11,00 % [-16,20 %; -5,80 %] p<0,0001	0,18 [0,07; 0,46] p=0,0004
Nein	13/365 (3,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	45/366 (12,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,26 [0,14; 0,50] p<0,0001	0,29 [0,16; 0,53] p<0,0001	-8,70 % [-12,60 %; -4,90 %] p<0,0001	0,28 [0,15; 0,53] p<0,0001

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut - PT: Alopezie - Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	18/550 (3,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	72/552 (13,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,23 [0,13; 0,38] p<0,0001	0,25 [0,15; 0,41] p<0,0001	-9,80 % [-12,90 %; -6,60 %] p<0,0001	0,24 [0,14; 0,41] p<0,0001
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	0/15 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/14 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut - PT: Alopezie - Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	9/335 (2,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	38/328 (11,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,21 [0,10; 0,44] p<0,0001	0,23 [0,11; 0,47] p<0,0001	-8,90 % [-12,80 %; -5,00 %] p<0,0001	0,23 [0,11; 0,46] p<0,0001
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	9/230 (3,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	34/238 (14,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,24 [0,11; 0,52] p=0,0001	0,27 [0,13; 0,56] p=0,0004	-10,40 % [-15,50 %; -5,30 %] p<0,0001	0,27 [0,13; 0,55] p=0,0004

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-67 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Ekzem in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT: Ekzem; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	1/202 (0,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/194 (1,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,48 [0,04; 5,31] p=0,5392	0,48 [0,04; 5,25] p=0,5478	-0,50 % [-2,30 %; 1,20 %] p=0,5413	0,48 [0,04; 5,34] p=0,5534
Weiblich	2/363 (0,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/372 (2,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,22 [0,05; 1,04] p=0,0371	0,23 [0,05; 1,05] p=0,0573	-1,90 % [-3,60 %; -0,10 %] p=0,0350	0,23 [0,05; 1,05] p=0,0585
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT: Ekzem; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	2/349 (0,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/342 (0,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,65 [0,11; 3,92] p=0,6375	0,65 [0,11; 3,88] p=0,6398	-0,30 % [-1,60 %; 1,00 %] p=0,6379	0,66 [0,11; 3,92] p=0,6431
≥ 40 Jahre	1/216 (0,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/224 (3,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,13 [0,02; 1,01] p=0,0214	0,13 [0,02; 1,03] p=0,0531	-3,10 % [-5,70 %; -0,50 %] p=0,0188	0,13 [0,02; 1,04] p=0,0549

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT: Ekzem; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	1/233 (0,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/239 (1,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,25 [0,03; 2,28] p=0,1872	0,26 [0,03; 2,28] p=0,2219	-1,20 % [-3,10 %; 0,60 %] p=0,1826	0,26 [0,03; 2,31] p=0,2267
EU-Länder und Großbritannien	2/288 (0,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/284 (2,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,28 [0,06; 1,34] p=0,0892	0,28 [0,06; 1,34] p=0,1121	-1,80 % [-3,80 %; 0,30 %] p=0,0893	0,28 [0,06; 1,36] p=0,1147
Nordamerika	0/31 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/24 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Andere Länder	0/13 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/19 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT: Ekzem; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	3/472 (0,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/471 (2,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,27 [0,07; 0,96] p=0,0310	0,27 [0,08; 0,97] p=0,0446	-1,70 % [-3,20 %; -0,20 %] p=0,0306	0,27 [0,08; 0,97] p=0,0453
> 3,5	0/93 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/95 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT: Ekzem; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	3/471 (0,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/474 (2,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,27 [0,07; 0,97] p=0,0323	0,27 [0,08; 0,98] p=0,0460	-1,70 % [-3,20 %; -0,10 %] p=0,0315	0,27 [0,08; 0,98] p=0,0463
> 3,5	0/94 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/92 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT: Ekzem; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	0/241 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/245 (1,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,11 [0,01; 2,08] n.b.	0,11 [0,01; 2,09] n.b.	-1,60 % [-3,20 %; 0,00 %] p=0,0437	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9950
Nein	3/324 (0,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/321 (2,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,42 [0,11; 1,64] p=0,1975	0,42 [0,11; 1,63] p=0,2115	-1,30 % [-3,20 %; 0,70 %] p=0,1974	0,42 [0,11; 1,64] p=0,2152
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT: Ekzem; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	0/223 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/223 (1,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,14 [0,01; 2,74] n.b.	0,14 [0,01; 2,75] n.b.	-1,30 % [-2,90 %; 0,20 %] p=0,0812	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9956
Nein	3/342 (0,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/343 (2,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,37 [0,10; 1,41] p=0,1301	0,38 [0,10; 1,41] p=0,1460	-1,50 % [-3,30 %; 0,40 %] p=0,1289	0,38 [0,10; 1,41] p=0,1475
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT: Ekzem; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	0/211 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/211 (1,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,11 [0,01; 2,04] n.b.	0,11 [0,01; 2,05] n.b.	-1,90 % [-3,70 %; -0,10 %] p=0,0435	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9950
Nein	3/354 (0,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/355 (2,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,42 [0,11; 1,66] p=0,2046	0,43 [0,11; 1,65] p=0,2183	-1,10 % [-2,90 %; 0,60 %] p=0,2035	0,43 [0,11; 1,67] p=0,2224

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT: Ekzem; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	2/434 (0,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/419 (1,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,24 [0,05; 1,13] p=0,0496	0,24 [0,05; 1,13] p=0,0711	-1,40 % [-2,90 %; 0,00 %] p=0,0514	0,24 [0,05; 1,15] p=0,0752
≥ 2	1/131 (0,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/147 (2,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,37 [0,04; 3,59] p=0,3728	0,37 [0,04; 3,55] p=0,3918	-1,30 % [-4,00 %; 1,50 %] p=0,3588	0,38 [0,04; 3,62] p=0,3969
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT: Ekzem; Subgruppe: Gd+ T1 Läsionen zu Baseline								
Ja	2/226 (0,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/256 (1,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,56 [0,10; 3,10] p=0,5036	0,57 [0,10; 3,06] p=0,5092	-0,70 % [-2,60 %; 1,30 %] p=0,4957	0,56 [0,10; 3,08] p=0,5099
Nein	1/339 (0,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/308 (1,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,15 [0,02; 1,24] p=0,0425	0,15 [0,02; 1,25] p=0,0797	-1,70 % [-3,30 %; 0,00 %] p=0,0493	0,15 [0,02; 1,28] p=0,0836
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT: Ekzem; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	1/200 (0,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/200 (2,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,20 [0,02; 1,69] p=0,1003	0,20 [0,02; 1,70] p=0,1401	-2,00 % [-4,40 %; 0,40 %] p=0,0987	0,20 [0,02; 1,71] p=0,1412
Nein	2/365 (0,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/366 (1,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,33 [0,07; 1,65] p=0,1564	0,33 [0,07; 1,65] p=0,1777	-1,10 % [-2,60 %; 0,40 %] p=0,1553	0,34 [0,07; 1,68] p=0,1849

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT: Ekzem; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	3/550 (0,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/552 (2,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,27 [0,07; 0,97] p=0,0320	0,27 [0,08; 0,98] p=0,0457	-1,40 % [-2,80 %; -0,10 %] p=0,0314	0,28 [0,08; 0,98] p=0,0473
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	0/15 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/14 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT: Ekzem; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	2/335 (0,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/328 (1,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,49 [0,09; 2,67] p=0,3978	0,49 [0,09; 2,65] p=0,4076	-0,60 % [-2,10 %; 0,80 %] p=0,3988	0,49 [0,09; 2,69] p=0,4148
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	1/230 (0,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/238 (2,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,14 [0,02; 1,18] p=0,0367	0,15 [0,02; 1,19] p=0,0727	-2,50 % [-4,80 %; -0,20 %] p=0,0334	0,15 [0,02; 1,21] p=0,0743

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-68 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für die PT Diarrhö in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	**Ponesimod**		**Teriflunomid**		**Ponesimod vs. Teriflunomid**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	**Median [95 %-KI] (Monate)** [c]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)** [b]	**Median [95 %-KI] (Monate)** [c]	**OR [95 %-KI] p-Wert** [d]	**RR [95 %-KI] p-Wert** [d]	**RD [95 %-KI] p-Wert** [d]	**HR [95 %-KI] p-Wert** [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Diarrhö - Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	4/202 (2,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/194 (7,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,26 [0,08; 0,80] p=0,0125	0,27 [0,09; 0,82] p=0,0205	-5,20 % [-9,40 %; -1,10 %] p=0,0127	0,27 [0,09; 0,81] p=0,0199
Weiblich	16/363 (4,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	30/372 (8,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,53 [0,28; 0,98] p=0,0409	0,55 [0,30; 0,98] p=0,0445	-3,70 % [-7,10 %; -0,20 %] p=0,0395	0,54 [0,29; 0,98] p=0,0432
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Diarrhö - Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	6/349 (1,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	27/342 (7,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,20 [0,08; 0,50] p=0,0001	0,22 [0,09; 0,52] p=0,0006	-6,20 % [-9,30 %; -3,00 %] p=0,0001	0,21 [0,09; 0,50] p=0,0005
≥ 40 Jahre	14/216 (6,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	17/224 (7,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,84 [0,41; 1,76] p=0,6502	0,85 [0,43; 1,69] p=0,6503	-1,10 % [-5,90 %; 3,70 %] p=0,6494	0,86 [0,43; 1,75] p=0,6859

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Diarrhö - Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	4/233 (1,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/239 (3,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,50 [0,15; 1,70] p=0,2610	0,51 [0,16; 1,68] p=0,2701	-1,60 % [-4,50 %; 1,20 %] p=0,2580	0,51 [0,15; 1,70] p=0,2750
EU-Länder und Großbritannien	13/288 (4,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	29/284 (10,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,42 [0,21; 0,82] p=0,0091	0,44 [0,23; 0,83] p=0,0115	-5,70 % [-10,00 %; -1,40 %] p=0,0088	0,43 [0,22; 0,82] p=0,0105
Nordamerika	3/31 (9,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/24 (16,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,54 [0,11; 2,66] p=0,4447	0,58 [0,14; 2,35] p=0,4463	-7,00 % [-25,20 %; 11,20 %] p=0,4512	0,55 [0,12; 2,45] p=0,4306
Andere Länder	0/13 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/19 (15,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,17 [0,01; 3,68] n.b.	0,20 [0,01; 3,65] n.b.	-15,80 % [-32,20 %; 0,60 %] p=0,0591	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9973
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Diarrhö - Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	18/472 (3,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	39/471 (8,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,44 [0,25; 0,78] p=0,0040	0,46 [0,27; 0,79] p=0,0052	-4,50 % [-7,50 %; -1,40 %] p=0,0039	0,45 [0,26; 0,78] p=0,0049
> 3,5	2/93 (2,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/95 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,40 [0,07; 2,09] p=0,2610	0,41 [0,08; 2,05] p=0,2773	-3,10 % [-8,50 %; 2,30 %] p=0,2561	0,41 [0,08; 2,12] p=0,2870
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Diarrhö - Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	18/471 (3,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	39/474 (8,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,44 [0,25; 0,79] p=0,0045	0,46 [0,27; 0,80] p=0,0057	-4,40 % [-7,40 %; -1,40 %] p=0,0042	0,45 [0,26; 0,79] p=0,0052
> 3,5	2/94 (2,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/92 (5,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,38 [0,07; 2,00] p=0,2373	0,39 [0,08; 1,97] p=0,2549	-3,30 % [-8,80 %; 2,20 %] p=0,2364	0,40 [0,08; 2,04] p=0,2681

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Diarrhö - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	10/241 (4,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	23/245 (9,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,42 [0,19; 0,90] p=0,0219	0,44 [0,21; 0,91] p=0,0264	-5,20 % [-9,70 %; -0,80 %] p=0,0206	0,43 [0,20; 0,91] p=0,0264
Nein	10/324 (3,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	21/321 (6,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,46 [0,21; 0,98] p=0,0404	0,47 [0,23; 0,99] p=0,0457	-3,50 % [-6,80 %; -0,20 %] p=0,0399	0,46 [0,22; 0,98] p=0,0456
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Diarrhö - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	10/223 (4,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	21/223 (9,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,45 [0,21; 0,98] p=0,0408	0,48 [0,23; 0,99] p=0,0463	-4,90 % [-9,60 %; -0,20 %] p=0,0396	0,47 [0,22; 0,99] p=0,0467
Nein	10/342 (2,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	23/343 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,42 [0,20; 0,89] p=0,0209	0,44 [0,21; 0,90] p=0,0253	-3,80 % [-7,00 %; -0,60 %] p=0,0203	0,43 [0,20; 0,90] p=0,0247
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Diarrhö - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	9/211 (4,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	21/211 (10,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,40 [0,18; 0,90] p=0,0232	0,43 [0,20; 0,91] p=0,0283	-5,70 % [-10,60 %; -0,80 %] p=0,0222	0,42 [0,19; 0,91] p=0,0277
Nein	11/354 (3,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	23/355 (6,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,46 [0,22; 0,96] p=0,0358	0,48 [0,24; 0,97] p=0,0406	-3,40 % [-6,50 %; -0,20 %] p=0,0350	0,47 [0,23; 0,97] p=0,0406

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Diarrhö - Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	15/434 (3,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	35/419 (8,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,39 [0,21; 0,73] p=0,0024	0,41 [0,23; 0,75] p=0,0034	-4,90 % [-8,10 %; -1,70 %] p=0,0024	0,41 [0,22; 0,75] p=0,0037
≥ 2	5/131 (3,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/147 (6,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,61 [0,20; 1,86] p=0,3811	0,62 [0,21; 1,81] p=0,3856	-2,30 % [-7,40 %; 2,80 %] p=0,3735	0,59 [0,20; 1,76] p=0,3451
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Diarrhö - Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	5/226 (2,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	18/256 (7,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,30 [0,11; 0,82] p=0,0134	0,32 [0,12; 0,83] p=0,0200	-4,80 % [-8,50 %; -1,10 %] p=0,0101	0,30 [0,11; 0,82] p=0,0183
Nein	15/339 (4,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	26/308 (8,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,50 [0,26; 0,97] p=0,0364	0,52 [0,28; 0,97] p=0,0400	-4,00 % [-7,80 %; -0,20 %] p=0,0382	0,52 [0,28; 0,98] p=0,0432
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Diarrhö - Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	8/200 (4,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/200 (8,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,48 [0,20; 1,15] p=0,0925	0,50 [0,22; 1,14] p=0,0999	-4,00 % [-8,60 %; 0,60 %] p=0,0910	0,48 [0,21; 1,13] p=0,0929
Nein	12/365 (3,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	28/366 (7,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,41 [0,20; 0,82] p=0,0096	0,43 [0,22; 0,83] p=0,0122	-4,40 % [-7,60 %; -1,10 %] p=0,0091	0,42 [0,21; 0,83] p=0,0128

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Diarrhö - Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	20/550 (3,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	44/552 (8,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,44 [0,25; 0,75] p=0,0021	0,46 [0,27; 0,76] p=0,0028	-4,30 % [-7,10 %; -1,60 %] p=0,0020	0,45 [0,26; 0,76] p=0,0027
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	0/15 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/14 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Diarrhö - Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	12/335 (3,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	26/328 (7,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,43 [0,21; 0,87] p=0,0162	0,45 [0,23; 0,88] p=0,0196	-4,30 % [-7,90 %; -0,80 %] p=0,0160	0,44 [0,22; 0,88] p=0,0194
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	8/230 (3,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	18/238 (7,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,44 [0,19; 1,03] p=0,0540	0,46 [0,20; 1,04] p=0,0611	-4,10 % [-8,20 %; 0,00 %] p=0,0514	0,45 [0,20; 1,03] p=0,0594

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-69 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Schwindelgefühl in der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT: Schwindelgefühl; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	6/202 (3,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/194 (1,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,94 [0,59; 14,74] p=0,1708	2,88 [0,59; 14,10] p=0,1916	1,90 % [-0,80 %; 4,70 %] p=0,1652	2,93 [0,59; 14,51] p=0,1882
Weiblich	22/363 (6,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/372 (3,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,78 [0,88; 3,59] p=0,1027	1,73 [0,89; 3,39] p=0,1074	2,60 % [-0,50 %; 5,60 %] p=0,1029	1,78 [0,90; 3,53] p=0,0992
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT: Schwindelgefühl; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	15/349 (4,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/342 (2,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,49 [0,66; 3,37] p=0,3339	1,47 [0,67; 3,23] p=0,3369	1,40 % [-1,40 %; 4,20 %] p=0,3323	1,49 [0,67; 3,31] p=0,3294
≥ 40 Jahre	13/216 (6,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/224 (2,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,81 [0,98; 8,01] p=0,0453	2,70 [0,98; 7,43] p=0,0553	3,80 % [0,10 %; 7,50 %] p=0,0458	2,79 [0,99; 7,83] p=0,0511

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT: Schwindelgefühl; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	10/233 (4,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/239 (1,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,53 [0,96; 12,98] p=0,0441	3,42 [0,95; 12,27] p=0,0593	3,00 % [0,10 %; 6,00 %] p=0,0444	3,47 [0,95; 12,61] p=0,0588
EU-Länder und Großbritannien	14/288 (4,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/284 (1,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,58 [1,16; 11,00] p=0,0181	3,45 [1,15; 10,36] p=0,0272	3,50 % [0,60 %; 6,30 %] p=0,0171	3,54 [1,17; 10,77] p=0,0256
Nordamerika	4/31 (12,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/24 (20,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,56 [0,13; 2,38] p=0,4347	0,62 [0,19; 2,06] p=0,4347	-7,90 % [-28,00 %; 12,20 %] p=0,4389	0,65 [0,17; 2,44] p=0,5264
Andere Länder	0/13 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/19 (15,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,17 [0,01; 3,68] n.b.	0,20 [0,01; 3,65] n.b.	-15,80 % [-32,20 %; 0,60 %] p=0,0591	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9973
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT: Schwindelgefühl; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	25/472 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/471 (2,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,14 [1,06; 4,31] p=0,0298	2,08 [1,06; 4,09] p=0,0339	2,70 % [0,30 %; 5,20 %] p=0,0293	2,12 [1,07; 4,22] p=0,0321
> 3,5	3/93 (3,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/95 (3,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,02 [0,20; 5,20] p=0,9789	1,02 [0,21; 4,93] p=0,9789	0,10 % [-5,00 %; 5,10 %] p=0,9789	1,05 [0,21; 5,23] p=0,9475
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT: Schwindelgefühl; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	25/471 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/474 (2,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,16 [1,07; 4,35] p=0,0279	2,10 [1,07; 4,12] p=0,0319	2,80 % [0,30 %; 5,20 %] p=0,0276	2,14 [1,07; 4,25] p=0,0306
> 3,5	3/94 (3,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/92 (3,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,98 [0,19; 4,98] p=0,9787	0,98 [0,20; 4,72] p=0,9786	-0,10 % [-5,10 %; 5,00 %] p=0,9786	1,02 [0,20; 5,05] p=0,9824

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT: Schwindelgefühl; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	14/241 (5,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/245 (4,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,45 [0,63; 3,33] p=0,3800	1,42 [0,65; 3,14] p=0,3823	1,70 % [-2,10 %; 5,60 %] p=0,3798	1,45 [0,65; 3,27] p=0,3681
Nein	14/324 (4,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/321 (1,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,85 [1,02; 8,02] p=0,0381	2,77 [1,01; 7,61] p=0,0476	2,80 % [0,20 %; 5,40 %] p=0,0369	2,83 [1,02; 7,87] p=0,0455
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT: Schwindelgefühl; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	15/223 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/223 (4,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,72 [0,73; 4,00] p=0,2085	1,67 [0,74; 3,73] p=0,2138	2,70 % [-1,50 %; 6,90 %] p=0,2072	1,70 [0,75; 3,90] p=0,2061
Nein	13/342 (3,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/343 (1,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,22 [0,83; 5,91] p=0,1023	2,17 [0,84; 5,65] p=0,1114	2,10 % [-0,40 %; 4,50 %] p=0,1015	2,21 [0,84; 5,82] p=0,1075
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT: Schwindelgefühl; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	12/211 (5,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/211 (4,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,35 [0,56; 3,28] p=0,5024	1,33 [0,57; 3,10] p=0,5035	1,40 % [-2,70 %; 5,60 %] p=0,5016	1,35 [0,57; 3,21] p=0,4927
Nein	16/354 (4,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/355 (1,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,75 [1,06; 7,12] p=0,0299	2,67 [1,06; 6,75] p=0,0375	2,80 % [0,30 %; 5,40 %] p=0,0294	2,74 [1,07; 7,00] p=0,0352

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT: Schwindelgefühl; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	19/434 (4,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/419 (2,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,70 [0,80; 3,61] p=0,1650	1,67 [0,80; 3,46] p=0,1699	1,80 % [-0,70 %; 4,20 %] p=0,1625	1,71 [0,81; 3,60] p=0,1559
≥ 2	9/131 (6,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/147 (2,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,64 [0,79; 8,78] p=0,1025	2,52 [0,80; 8,01] p=0,1157	4,10 % [-0,90 %; 9,20 %] p=0,1085	2,57 [0,79; 8,35] p=0,1163
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT: Schwindelgefühl; Subgruppe: Gd+ T1 Läsionen zu Baseline								
Ja	10/226 (4,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/256 (2,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,93 [0,69; 5,39] p=0,2036	1,89 [0,70; 5,11] p=0,2112	2,10 % [-1,20 %; 5,30 %] p=0,2108	1,91 [0,69; 5,24] p=0,2122
Nein	18/339 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/308 (2,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,86 [0,82; 4,21] p=0,1296	1,82 [0,83; 3,98] p=0,1360	2,40 % [-0,70 %; 5,40 %] p=0,1236	1,88 [0,84; 4,18] p=0,1227
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT: Schwindelgefühl; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	10/200 (5,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/200 (3,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,45 [0,54; 3,89] p=0,4577	1,43 [0,56; 3,68] p=0,4598	1,50 % [-2,50 %; 5,50 %] p=0,4568	1,44 [0,55; 3,79] p=0,4574
Nein	18/365 (4,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/366 (2,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,32 [1,00; 5,41] p=0,0452	2,26 [0,99; 5,12] p=0,0518	2,70 % [0,10 %; 5,40 %] p=0,0446	2,33 [1,01; 5,36] p=0,0464

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT: Schwindelgefühl; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	28/550 (5,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	15/552 (2,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,92 [1,01; 3,64] p=0,0420	1,87 [1,01; 3,47] p=0,0457	2,40 % [0,10 %; 4,70 %] p=0,0416	1,92 [1,02; 3,58] p=0,0424
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	0/15 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/14 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT: Schwindelgefühl; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	18/335 (5,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/328 (2,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,27 [0,97; 5,30] p=0,0518	2,20 [0,97; 5,00] p=0,0587	2,90 % [0,00 %; 5,90 %] p=0,0501	2,26 [0,98; 5,19] p=0,0553
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	10/230 (4,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/238 (2,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,50 [0,56; 4,01] p=0,4167	1,48 [0,57; 3,82] p=0,4194	1,40 % [-2,00 %; 4,80 %] p=0,4173	1,50 [0,57; 3,94] p=0,4106

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-70 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Hypercholesterinämie in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	**Ponesimod**		**Teriflunomid**		**Ponesimod vs. Teriflunomid**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	**Median [95 %-KI] (Monate)** [c]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)** [b]	**Median [95 %-KI] (Monate)** [c]	**OR [95 %-KI] p-Wert** [d]	**RR [95 %-KI] p-Wert** [d]	**RD [95 %-KI] p-Wert** [d]	**HR [95 %-KI] p-Wert** [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT: Hypercholesterinämie; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	4/202 (2,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/194 (1,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,94 [0,35; 10,71] p=0,4401	1,92 [0,36; 10,37] p=0,4479	0,90 % [-1,40 %; 3,30 %] p=0,4363	1,95 [0,36; 10,62] p=0,4424
Weiblich	9/363 (2,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/372 (0,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9,43 [1,19; 74,83] p=0,0097	9,22 [1,17; 72,43] p=0,0346	2,20 % [0,50 %; 3,90 %] p=0,0101	9,36 [1,19; 73,84] p=0,0339
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT: Hypercholesterinämie; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	7/349 (2,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/342 (0,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,48 [0,72; 16,87] p=0,0998	3,43 [0,72; 16,39] p=0,1225	1,40 % [-0,30 %; 3,10 %] p=0,0970	3,44 [0,71; 16,55] p=0,1234
≥ 40 Jahre	6/216 (2,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/224 (0,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6,37 [0,76; 53,37] p=0,0510	6,22 [0,76; 51,26] p=0,0893	2,30 % [0,00 %; 4,70 %] p=0,0527	6,54 [0,79; 54,30] p=0,0820

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT: Hypercholesterinämie; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	5/233 (2,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/239 (0,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,60 [0,50; 13,53] p=0,2399	2,56 [0,50; 13,09] p=0,2574	1,30 % [-0,90 %; 3,50 %] p=0,2413	2,59 [0,50; 13,33] p=0,2559
EU-Länder und Großbritannien	8/288 (2,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/284 (0,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8,09 [1,00; 65,07] p=0,0199	7,89 [0,99; 62,67] p=0,0508	2,40 % [0,40 %; 4,40 %] p=0,0185	8,09 [1,01; 64,70] p=0,0487
Nordamerika	0/31 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/24 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Andere Länder	0/13 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/19 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT: Hypercholesterinämie; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	8/472 (1,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/471 (0,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,69 [0,71; 10,20] p=0,1305	2,66 [0,71; 9,97] p=0,1464	1,10 % [-0,30 %; 2,40 %] p=0,1297	2,69 [0,71; 10,14] p=0,1439
> 3,5	5/93 (5,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/95 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	11,87 [0,65; 217,79] n.b.	11,23 [0,63; 200,35] n.b.	5,40 % [0,80 %; 10,00 %] p=0,0215	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT: Hypercholesterinämie; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	8/471 (1,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/474 (0,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,71 [0,71; 10,29] p=0,1270	2,68 [0,72; 10,05] p=0,1429	1,10 % [-0,30 %; 2,40 %] p=0,1268	2,70 [0,72; 10,19] p=0,1417
> 3,5	5/94 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/92 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	11,37 [0,62; 208,62] n.b.	10,77 [0,60; 192,02] n.b.	5,30 % [0,80 %; 9,90 %] p=0,0216	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT: Hypercholesterinämie; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	7/241 (2,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/245 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	15,70 [0,89; 276,51] n.b.	15,25 [0,88; 265,52] n.b.	2,90 % [0,80 %; 5,00 %] p=0,0073	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Nein	6/324 (1,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/321 (0,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,00 [0,50; 8,07] p=0,3211	1,98 [0,50; 7,86] p=0,3305	0,90 % [-0,90 %; 2,70 %] p=0,3196	2,01 [0,50; 8,04] p=0,3235
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT: Hypercholesterinämie; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	5/223 (2,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/223 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	11,25 [0,62; 204,72] n.b.	11,00 [0,61; 197,76] n.b.	2,20 % [0,30 %; 4,20 %] p=0,0237	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Nein	8/342 (2,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/343 (0,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,71 [0,71; 10,32] p=0,1276	2,67 [0,72; 10,00] p=0,1436	1,50 % [-0,40 %; 3,30 %] p=0,1269	2,71 [0,72; 10,23] p=0,1401
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT: Hypercholesterinämie; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	5/211 (2,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/211 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	11,27 [0,62; 205,05] n.b.	11,00 [0,61; 197,70] n.b.	2,40 % [0,30 %; 4,40 %] p=0,0236	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Nein	8/354 (2,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/355 (0,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,71 [0,71; 10,31] p=0,1278	2,67 [0,71; 10,00] p=0,1437	1,40 % [-0,40 %; 3,20 %] p=0,1271	2,72 [0,72; 10,26] p=0,1393

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT: Hypercholesterinämie; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	7/434 (1,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/419 (0,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,42 [0,71; 16,55] p=0,1048	3,38 [0,71; 16,17] p=0,1275	1,10 % [-0,20 %; 2,50 %] p=0,1008	3,47 [0,72; 16,73] p=0,1204
≥ 2	6/131 (4,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/147 (0,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7,01 [0,83; 59,00] p=0,0386	6,73 [0,82; 55,19] p=0,0756	3,90 % [0,10 %; 7,70 %] p=0,0453	6,58 [0,79; 54,59] p=0,0812
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT: Hypercholesterinämie; Subgruppe: Gd+ T1 Läsionen zu Baseline								
Ja	2/226 (0,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/256 (0,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,28 [0,20; 25,28] p=0,4915	2,27 [0,21; 24,82] p=0,5031	0,50 % [-0,90 %; 1,90 %] p=0,5012	2,21 [0,20; 24,31] p=0,5186
Nein	11/339 (3,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/308 (0,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5,13 [1,13; 23,34] p=0,0189	5,00 [1,12; 22,37] p=0,0354	2,60 % [0,50 %; 4,70 %] p=0,0149	5,22 [1,16; 23,54] p=0,0316
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT: Hypercholesterinämie; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	6/200 (3,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/200 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	13,40 [0,75; 239,51] n.b.	13,00 [0,74; 229,24] n.b.	3,00 % [0,60 %; 5,40 %] p=0,0129	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Nein	7/365 (1,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/366 (0,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,37 [0,61; 9,22] p=0,2016	2,34 [0,61; 8,98] p=0,2154	1,10 % [-0,60 %; 2,80 %] p=0,2010	2,41 [0,62; 9,32] p=0,2024

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT: Hypercholesterinämie; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	11/550 (2,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/552 (0,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,73 [1,04; 13,46] p=0,0310	3,68 [1,03; 13,12] p=0,0445	1,50 % [0,10 %; 2,80 %] p=0,0307	3,74 [1,04; 13,39] p=0,0430
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	2/15 (13,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/14 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5,37 [0,24; 122,30] n.b.	4,69 [0,24; 89,88] n.b.	13,30 % [-3,90 %; 30,50 %] p=0,1287	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT: Hypercholesterinämie; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	6/335 (1,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/328 (0,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,98 [0,49; 7,97] p=0,3299	1,96 [0,49; 7,76] p=0,3390	0,90 % [-0,90 %; 2,60 %] p=0,3276	1,99 [0,50; 7,95] p=0,3312
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	7/230 (3,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/238 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	16,01 [0,91; 281,91] n.b.	15,52 [0,89; 270,19] n.b.	3,00 % [0,80 %; 5,30 %] p=0,0072	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-71 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für die PT Alaninaminotransferase erhöht in der SOC Untersuchungen aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Alaninaminotransferase erhöht - Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	51/202 (25,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/194 (8,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,76 [2,06; 6,86] p<0,0001	3,06 [1,81; 5,18] p<0,0001	17,00 % [9,90 %; 24,10 %] p<0,0001	3,48 [1,98; 6,10] p<0,0001
Weiblich	59/363 (16,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	37/372 (9,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,76 [1,13; 2,73] p=0,0112	1,63 [1,11; 2,40] p=0,0124	6,30 % [1,40 %; 11,20 %] p=0,0110	1,70 [1,13; 2,57] p=0,0113
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Alaninaminotransferase erhöht - Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	76/349 (21,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	28/342 (8,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,12 [1,97; 4,96] p<0,0001	2,66 [1,77; 4,00] p<0,0001	13,60 % [8,40 %; 18,80 %] p<0,0001	2,94 [1,91; 4,54] p<0,0001
≥ 40 Jahre	34/216 (15,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	25/224 (11,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,49 [0,85; 2,59] p=0,1592	1,41 [0,87; 2,28] p=0,1615	4,60 % [-1,80 %; 11,00 %] p=0,1588	1,45 [0,87; 2,44] p=0,1551

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Alaninaminotransferase erhöht - Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	52/233 (22,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	29/239 (12,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,08 [1,27; 3,42] p=0,0034	1,84 [1,21; 2,79] p=0,0042	10,20 % [3,40 %; 16,90 %] p=0,0032	2,00 [1,27; 3,15] p=0,0027
EU-Länder und Großbritannien	50/288 (17,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	22/284 (7,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,50 [1,47; 4,26] p=0,0005	2,24 [1,40; 3,60] p=0,0008	9,60 % [4,20 %; 15,00 %] p=0,0004	2,38 [1,44; 3,94] p=0,0007
Nordamerika	7/31 (22,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/24 (4,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6,71 [0,76; 58,87] p=0,0570	5,42 [0,71; 41,12] p=0,1021	18,40 % [1,70 %; 35,20 %] p=0,0312	6,01 [0,74; 48,88] p=0,0937
Andere Länder	1/13 (7,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/19 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,50 [0,09; 26,36] p=0,7838	1,46 [0,10; 21,33] p=0,7814	2,40 % [-15,20 %; 20,10 %] p=0,7871	1,42 [0,09; 22,79] p=0,8046
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Alaninaminotransferase erhöht - Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	97/472 (20,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	41/471 (8,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,71 [1,84; 4,01] p<0,0001	2,36 [1,68; 3,32] p<0,0001	11,80 % [7,40 %; 16,30 %] p<0,0001	2,54 [1,76; 3,65] p<0,0001
> 3,5	13/93 (14,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/95 (12,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,12 [0,48; 2,61] p=0,7862	1,11 [0,53; 2,30] p=0,7858	1,30 % [-8,40 %; 11,10 %] p=0,7857	1,19 [0,54; 2,61] p=0,6636
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Alaninaminotransferase erhöht - Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	97/471 (20,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	41/474 (8,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,74 [1,85; 4,05] p<0,0001	2,38 [1,69; 3,35] p<0,0001	11,90 % [7,50 %; 16,40 %] p<0,0001	2,55 [1,77; 3,68] p<0,0001
> 3,5	13/94 (13,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/92 (13,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,07 [0,46; 2,49] p=0,8754	1,06 [0,51; 2,20] p=0,8751	0,80 % [-9,00 %; 10,60 %] p=0,8751	1,15 [0,52; 2,52] p=0,7312

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Alaninaminotransferase erhöht - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	36/241 (14,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	25/245 (10,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,54 [0,90; 2,66] p=0,1157	1,46 [0,91; 2,36] p=0,1183	4,70 % [-1,20 %; 10,60 %] p=0,1148	1,53 [0,92; 2,55] p=0,1007
Nein	74/324 (22,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	28/321 (8,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,10 [1,94; 4,94] p<0,0001	2,62 [1,74; 3,93] p<0,0001	14,10 % [8,60 %; 19,60 %] p<0,0001	2,86 [1,85; 4,42] p<0,0001
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Alaninaminotransferase erhöht - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	31/223 (13,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	21/223 (9,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,55 [0,86; 2,80] p=0,1405	1,48 [0,88; 2,49] p=0,1436	4,50 % [-1,50 %; 10,40 %] p=0,1391	1,55 [0,89; 2,70] p=0,1200
Nein	79/342 (23,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	32/343 (9,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,92 [1,88; 4,54] p<0,0001	2,48 [1,69; 3,63] p<0,0001	13,80 % [8,30 %; 19,20 %] p<0,0001	2,69 [1,79; 4,06] p<0,0001
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Alaninaminotransferase erhöht - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	28/211 (13,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	19/211 (9,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,55 [0,83; 2,87] p=0,1642	1,47 [0,85; 2,56] p=0,1673	4,30 % [-1,70 %; 10,30 %] p=0,1628	1,53 [0,86; 2,75] p=0,1493
Nein	82/354 (23,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	34/355 (9,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,85 [1,85; 4,38] p<0,0001	2,42 [1,67; 3,51] p<0,0001	13,60 % [8,20 %; 18,90 %] p<0,0001	2,64 [1,77; 3,94] p<0,0001

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Alaninaminotransferase erhöht - Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	85/434 (19,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	35/419 (8,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,67 [1,76; 4,07] p<0,0001	2,35 [1,62; 3,40] p<0,0001	11,20 % [6,70 %; 15,80 %] p<0,0001	2,54 [1,71; 3,77] p<0,0001
≥ 2	25/131 (19,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	18/147 (12,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,69 [0,88; 3,26] p=0,1161	1,56 [0,89; 2,72] p=0,1192	6,80 % [-1,70 %; 15,40 %] p=0,1176	1,63 [0,89; 2,99] p=0,1129
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Alaninaminotransferase erhöht - Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	54/226 (23,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	18/256 (7,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,15 [2,35; 7,33] p<0,0001	3,40 [2,06; 5,62] p<0,0001	16,90 % [10,50 %; 23,20 %] p<0,0001	3,71 [2,18; 6,33] p<0,0001
Nein	56/339 (16,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	35/308 (11,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,54 [0,98; 2,43] p=0,0598	1,45 [0,98; 2,15] p=0,0622	5,20 % [-0,20 %; 10,50 %] p=0,0570	1,55 [1,01; 2,36] p=0,0422
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Alaninaminotransferase erhöht - Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	30/200 (15,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/200 (10,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,59 [0,87; 2,90] p=0,1311	1,50 [0,88; 2,55] p=0,1343	5,00 % [-1,50 %; 11,50 %] p=0,1295	1,54 [0,88; 2,72] p=0,1330
Nein	80/365 (21,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	33/366 (9,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,83 [1,83; 4,38] p<0,0001	2,43 [1,67; 3,55] p<0,0001	12,90 % [7,70 %; 18,10 %] p<0,0001	2,67 [1,78; 4,01] p<0,0001

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Alaninaminotransferase erhöht - Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	109/550 (19,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	49/552 (8,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,54 [1,77; 3,64] p<0,0001	2,23 [1,63; 3,06] p<0,0001	10,90 % [6,90 %; 15,00 %] p<0,0001	2,41 [1,72; 3,37] p<0,0001
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	1/15 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/14 (28,6 %)	n.b. [11,17; n.b.]	0,18 [0,02; 1,85] p=0,1252	0,23 [0,03; 1,84] p=0,1675	-21,90 % [-48,70 %; 4,90 %] p=0,1094	0,24 [0,03; 2,17] p=0,2056
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Alaninaminotransferase erhöht - Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	64/335 (19,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	33/328 (10,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,11 [1,34; 3,31] p=0,0010	1,90 [1,28; 2,81] p=0,0013	9,00 % [3,70 %; 14,40 %] p=0,0009	2,06 [1,35; 3,14] p=0,0007
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	46/230 (20,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/238 (8,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,73 [1,56; 4,77] p=0,0003	2,38 [1,45; 3,90] p=0,0006	11,60 % [5,30 %; 17,90 %] p=0,0003	2,53 [1,50; 4,27] p=0,0005

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-72 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für die PT Aspartataminotransferase erhöht in der SOC Untersuchungen aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Aspartataminotransferase erhöht - Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	16/202 (7,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/194 (2,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,25 [1,17; 9,06] p=0,0178	3,07 [1,15; 8,23] p=0,0254	5,30 % [1,00 %; 9,70 %] p=0,0158	3,19 [1,17; 8,70] p=0,0237
Weiblich	20/363 (5,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	15/372 (4,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,39 [0,70; 2,75] p=0,3474	1,37 [0,71; 2,63] p=0,3492	1,50 % [-1,60 %; 4,60 %] p=0,3476	1,38 [0,71; 2,70] p=0,3438
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Aspartataminotransferase erhöht - Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	24/349 (6,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/342 (3,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,87 [0,94; 3,73] p=0,0728	1,81 [0,94; 3,49] p=0,0775	3,10 % [-0,30 %; 6,40 %] p=0,0711	1,83 [0,93; 3,60] p=0,0792
≥ 40 Jahre	12/216 (5,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/224 (3,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,82 [0,70; 4,72] p=0,2104	1,78 [0,71; 4,43] p=0,2169	2,40 % [-1,40 %; 6,20 %] p=0,2113	1,84 [0,72; 4,67] p=0,1998

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Aspartataminotransferase erhöht - Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	18/233 (7,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/239 (5,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,35 [0,65; 2,77] p=0,4202	1,32 [0,67; 2,59] p=0,4215	1,90 % [-2,70 %; 6,40 %] p=0,4201	1,32 [0,66; 2,66] p=0,4310
EU-Länder und Großbritannien	15/288 (5,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/284 (2,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,55 [0,97; 6,66] p=0,0492	2,46 [0,97; 6,26] p=0,0579	3,10 % [0,00 %; 6,20 %] p=0,0476	2,54 [0,98; 6,53] p=0,0541
Nordamerika	3/31 (9,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/24 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6,02 [0,30; 122,33] n.b.	5,47 [0,30; 101,06] n.b.	9,70 % [-0,70 %; 20,10 %] p=0,0684	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Andere Länder	0/13 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/19 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Aspartataminotransferase erhöht - Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	33/472 (7,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	15/471 (3,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,29 [1,22; 4,27] p=0,0079	2,19 [1,21; 3,99] p=0,0098	3,80 % [1,00 %; 6,60 %] p=0,0076	2,24 [1,22; 4,12] p=0,0097
> 3,5	3/93 (3,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/95 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,60 [0,14; 2,59] p=0,4901	0,61 [0,15; 2,49] p=0,4939	-2,00 % [-7,80 %; 3,70 %] p=0,4873	0,63 [0,15; 2,63] p=0,5254
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Aspartataminotransferase erhöht - Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	33/471 (7,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	15/474 (3,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,31 [1,24; 4,30] p=0,0072	2,21 [1,22; 4,02] p=0,0091	3,80 % [1,00 %; 6,60 %] p=0,0070	2,25 [1,22; 4,14] p=0,0092
> 3,5	3/94 (3,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/92 (5,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,57 [0,13; 2,47] p=0,4521	0,59 [0,14; 2,39] p=0,4568	-2,20 % [-8,10 %; 3,60 %] p=0,4514	0,61 [0,14; 2,54] p=0,4944

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Aspartataminotransferase erhöht - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	11/241 (4,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/245 (4,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,02 [0,43; 2,39] p=0,9685	1,02 [0,45; 2,30] p=0,9685	0,10 % [-3,60 %; 3,80 %] p=0,9685	1,03 [0,45; 2,37] p=0,9463
Nein	25/324 (7,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/321 (2,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,90 [1,33; 6,31] p=0,0053	2,75 [1,30; 5,80] p=0,0078	4,90 % [1,50 %; 8,30 %] p=0,0049	2,84 [1,32; 6,08] p=0,0073
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Aspartataminotransferase erhöht - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	10/223 (4,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/223 (3,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,26 [0,49; 3,26] p=0,6307	1,25 [0,50; 3,11] p=0,6312	0,90 % [-2,80 %; 4,50 %] p=0,6303	1,28 [0,50; 3,24] p=0,6060
Nein	26/342 (7,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/343 (3,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,27 [1,13; 4,58] p=0,0191	2,17 [1,11; 4,24] p=0,0227	4,10 % [0,70 %; 7,50 %] p=0,0186	2,23 [1,12; 4,41] p=0,0220
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Aspartataminotransferase erhöht - Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	9/211 (4,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/211 (3,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,13 [0,43; 2,99] p=0,8047	1,13 [0,44; 2,86] p=0,8046	0,50 % [-3,30 %; 4,20 %] p=0,8044	1,14 [0,44; 2,94] p=0,7937
Nein	27/354 (7,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/355 (3,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,36 [1,18; 4,74] p=0,0132	2,26 [1,16; 4,38] p=0,0163	4,20 % [0,90 %; 7,60 %] p=0,0128	2,32 [1,18; 4,58] p=0,0152

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Aspartataminotransferase erhöht - Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	29/434 (6,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/419 (3,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,07 [1,08; 3,98] p=0,0259	2,00 [1,07; 3,73] p=0,0294	3,30 % [0,40 %; 6,30 %] p=0,0245	2,05 [1,08; 3,88] p=0,0276
≥ 2	7/131 (5,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/147 (4,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,33 [0,43; 4,05] p=0,6195	1,31 [0,45; 3,80] p=0,6200	1,30 % [-3,70 %; 6,30 %] p=0,6213	1,34 [0,45; 3,98] p=0,6022
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Aspartataminotransferase erhöht - Subgruppe: Gd+ T1-Läsionen zu Baseline								
Ja	15/226 (6,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/256 (2,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,53 [1,01; 6,32] p=0,0407	2,43 [1,01; 5,85] p=0,0480	3,90 % [0,10 %; 7,70 %] p=0,0447	2,45 [1,00; 6,02] p=0,0499
Nein	21/339 (6,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/308 (4,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,50 [0,74; 3,05] p=0,2615	1,47 [0,75; 2,88] p=0,2647	2,00 % [-1,40 %; 5,40 %] p=0,2565	1,51 [0,76; 3,01] p=0,2447
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Aspartataminotransferase erhöht - Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	8/200 (4,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/200 (5,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,79 [0,31; 2,05] p=0,6300	0,80 [0,32; 1,99] p=0,6303	-1,00 % [-5,10 %; 3,10 %] p=0,6294	0,80 [0,32; 2,02] p=0,6364
Nein	28/365 (7,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/366 (2,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,96 [1,42; 6,18] p=0,0027	2,81 [1,38; 5,70] p=0,0042	4,90 % [1,70 %; 8,10 %] p=0,0025	2,92 [1,42; 6,01] p=0,0036

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Aspartataminotransferase erhöht - Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	36/550 (6,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	19/552 (3,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,97 [1,11; 3,47] p=0,0181	1,90 [1,10; 3,27] p=0,0204	3,10 % [0,50 %; 5,70 %] p=0,0178	1,94 [1,11; 3,39] p=0,0192
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	0/15 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/14 (7,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,29 [0,01; 7,74] n.b.	0,31 [0,01; 7,09] n.b.	-7,10 % [-20,60 %; 6,30 %] p=0,2994	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9984
Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Aspartataminotransferase erhöht - Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	19/335 (5,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/328 (4,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,35 [0,66; 2,74] p=0,4065	1,33 [0,68; 2,60] p=0,4080	1,40 % [-1,90 %; 4,70 %] p=0,4052	1,35 [0,68; 2,69] p=0,3944
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	17/230 (7,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/238 (2,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,09 [1,20; 7,97] p=0,0149	2,93 [1,18; 7,30] p=0,0209	4,90 % [0,90 %; 8,80 %] p=0,0150	3,02 [1,19; 7,67] p=0,0199

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-73 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Neutrophilenzahl erniedrigt in der SOC Untersuchungen aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Neutrophilenzahl erniedrigt; Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	0/202 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/194 (1,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,14 [0,01; 2,63] n.b.	0,14 [0,01; 2,64] n.b.	-1,50 % [-3,30 %; 0,20 %] p=0,0809	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9956
Weiblich	1/363 (0,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/372 (2,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,13 [0,02; 1,01] p=0,0209	0,13 [0,02; 1,02] p=0,0521	-1,90 % [-3,40 %; -0,30 %] p=0,0192	0,13 [0,02; 1,02] p=0,0526
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Neutrophilenzahl erniedrigt; Subgruppe: Alter zu Baseline								
< 40 Jahre	1/349 (0,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/342 (2,6 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,11 [0,01; 0,84] p=0,0099	0,11 [0,01; 0,85] p=0,0349	-2,30 % [-4,10 %; -0,60 %] p=0,0101	0,11 [0,01; 0,85] p=0,0345
≥ 40 Jahre	0/216 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/224 (0,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,21 [0,01; 4,31] n.b.	0,21 [0,01; 4,30] n.b.	-0,90 % [-2,10 %; 0,30 %] p=0,1554	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9964

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Neutrophilenzahl erniedrigt; Subgruppe: Geographische Region								
Europa (Nicht-EU-Länder) und Russland	0/233 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/239 (2,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,09 [0,01; 1,66] n.b.	0,09 [0,01; 1,68] n.b.	-2,10 % [-3,90 %; -0,30 %] p=0,0238	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9944
EU-Länder und Großbritannien	1/288 (0,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/284 (0,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,49 [0,04; 5,45] p=0,5548	0,49 [0,04; 5,41] p=0,5628	-0,40 % [-1,50 %; 0,80 %] p=0,5553	0,49 [0,04; 5,43] p=0,5633
Nordamerika	0/31 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/24 (16,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,07 [0,00; 1,42] n.b.	0,09 [0,00; 1,54] n.b.	-16,70 % [-31,60 %; -1,80 %] p=0,0285	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9968
Andere Länder	0/13 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/19 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Neutrophilenzahl erniedrigt; Subgruppe: EDSS (IRT)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	1/472 (0,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/471 (1,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,11 [0,01; 0,86] p=0,0109	0,11 [0,01; 0,87] p=0,0366	-1,70 % [-3,00 %; -0,40 %] p=0,0107	0,11 [0,01; 0,87] p=0,0367
> 3,5	0/93 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/95 (2,1 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,20 [0,01; 4,22] n.b.	0,20 [0,01; 4,20] n.b.	-2,10 % [-5,00 %; 0,80 %] p=0,1529	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9964
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Neutrophilenzahl erniedrigt; Subgruppe: EDSS (eCRF)-Score zu Baseline								
≤ 3,5	1/471 (0,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/474 (1,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,11 [0,01; 0,87] p=0,0113	0,11 [0,01; 0,88] p=0,0373	-1,70 % [-3,00 %; -0,40 %] p=0,0108	0,11 [0,01; 0,88] p=0,0372
> 3,5	0/94 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/92 (2,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,19 [0,01; 4,04] n.b.	0,20 [0,01; 4,02] n.b.	-2,20 % [-5,20 %; 0,80 %] p=0,1528	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9964

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Neutrophilenzahl erniedrigt; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose								
Ja	1/241 (0,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/245 (2,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,20 [0,02; 1,73] p=0,1050	0,20 [0,02; 1,73] p=0,1445	-1,60 % [-3,60 %; 0,30 %] p=0,1018	0,20 [0,02; 1,76] p=0,1482
Nein	0/324 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/321 (1,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,07 [0,00; 1,33] n.b.	0,08 [0,00; 1,35] n.b.	-1,90 % [-3,40 %; -0,40 %] p=0,0134	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9938
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Neutrophilenzahl erniedrigt; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (IRT)								
Ja	1/223 (0,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/223 (1,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,25 [0,03; 2,22] p=0,1778	0,25 [0,03; 2,22] p=0,2133	-1,30 % [-3,30 %; 0,60 %] p=0,1764	0,25 [0,03; 2,27] p=0,2204
Nein	0/342 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/343 (2,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,07 [0,00; 1,15] n.b.	0,07 [0,00; 1,17] n.b.	-2,00 % [-3,50 %; -0,50 %] p=0,0075	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9933
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Neutrophilenzahl erniedrigt; Subgruppe: vorherige Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierender Therapie (eCRF)								
Ja	1/211 (0,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/211 (1,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,33 [0,03; 3,20] p=0,3156	0,33 [0,04; 3,18] p=0,3397	-0,90 % [-2,80 %; 0,90 %] p=0,3144	0,34 [0,04; 3,26] p=0,3492
Nein	0/354 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/355 (2,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,06 [0,00; 1,00] n.b.	0,06 [0,00; 1,02] n.b.	-2,30 % [-3,80 %; -0,70 %] p=0,0042	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9929

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Neutrophilenzahl erniedrigt; Subgruppe: Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten vor Screening								
≤ 1	0/434 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/419 (2,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,04 [0,00; 0,77] n.b.	0,05 [0,00; 0,78] n.b.	-2,40 % [-3,80 %; -0,90 %] p=0,0014	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9920
≥ 2	1/131 (0,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/147 (0,7 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,12 [0,07; 18,14] p=0,9349	1,12 [0,07; 17,76] p=0,9348	0,10 % [-1,90 %; 2,10 %] p=0,9350	1,10 [0,07; 17,59] p=0,9462
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Neutrophilenzahl erniedrigt; Subgruppe: Gd+ T1 Läsionen zu Baseline								
Ja	0/226 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/256 (0,8 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,22 [0,01; 4,71] n.b.	0,23 [0,01; 4,69] n.b.	-0,80 % [-1,90 %; 0,30 %] p=0,1557	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9965
Nein	1/339 (0,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/308 (2,9 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,10 [0,01; 0,78] p=0,0069	0,10 [0,01; 0,79] p=0,0291	-2,60 % [-4,60 %; -0,70 %] p=0,0089	0,10 [0,01; 0,81] p=0,0303
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Neutrophilenzahl erniedrigt; Subgruppe: Hochaktive Multiple Sklerose*								
Ja	1/200 (0,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/200 (1,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,50 [0,04; 5,53] p=0,5627	0,50 [0,05; 5,47] p=0,5701	-0,50 % [-2,20 %; 1,20 %] p=0,5621	0,50 [0,04; 5,52] p=0,5715
Nein	0/365 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/366 (2,5 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,05 [0,00; 0,89] n.b.	0,05 [0,00; 0,90] n.b.	-2,50 % [-4,00 %; -0,90 %] p=0,0024	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9924

Endpunkt Subgruppe	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [b]	Median [95 %-KI] (Monate) [c]	OR [95 %-KI] p-Wert [d]	RR [95 %-KI] p-Wert [d]	RD [95 %-KI] p-Wert [d]	HR [95 %-KI] p-Wert [e]
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Neutrophilenzahl erniedrigt; Subgruppe: Subtyp der Multiplen Sklerose								
Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose	1/550 (0,2 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/552 (2,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,09 [0,01; 0,70] p=0,0038	0,09 [0,01; 0,70] p=0,0217	-1,80 % [-3,00 %; -0,60 %] p=0,0036	0,09 [0,01; 0,71] p=0,0219
Sekundär-progrediente Multiple Sklerose	0/15 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/14 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC: Untersuchungen - PT: Neutrophilenzahl erniedrigt; Subgruppe: Protokoll-Version								
Randomisiert vor Protokoll-Version 4	0/335 (0,0 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/328 (2,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,06 [0,00; 0,98] n.b.	0,06 [0,00; 0,99] n.b.	-2,40 % [-4,10 %; -0,80 %] p=0,0042	n.b. [n.b.; n.b.] p=0,9929
Randomisiert nach Protokoll-Version 4	1/230 (0,4 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/238 (1,3 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,34 [0,04; 3,31] p=0,3325	0,34 [0,04; 3,29] p=0,3551	-0,80 % [-2,50 %; 0,80 %] p=0,3275	0,35 [0,04; 3,32] p=0,3577

a: MedDRA-Version 21.0
b: Safety-Population
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
d: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
e: HR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell.

Ein OR, RR bzw. HR <1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko