

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

Diroximelfumarat (VUMERITY™)

Biogen GmbH

Modul 4A

*Erwachsene mit schubförmig remittierender Multipler
Sklerose*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (RCT) ...	32
4.2.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	34
4.2.2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (weitere Untersuchungen mit der zVT für einen gematchten indirekten Vergleich).....	36
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	39
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	40
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	45
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche (Hauptanalyse: gematchter indirekter Vergleich).....	58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	74
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	74
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76

4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	76
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	78
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	79
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	79
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	83
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	85
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	85
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	85
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	86
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	86
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	87
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	87
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	89
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	89
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	89
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	89
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	90
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	90
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	90
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	91
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	92
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen (Hauptanalyse: gematchter indirekter Vergleich)	92
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	92
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	93
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	94
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	96
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	97
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen (Hauptanalyse: gematchter indirekter Vergleich)	103
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	103
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	135
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Hauptanalyse: gematchter indirekter Vergleich)	137
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	139
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	143
4.3.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen	189
4.3.2.3.3.4	Sicherheit – weitere Untersuchungen	197
4.3.2.3.3.5	Supportive Studiendaten.....	241
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	259
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	259

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	259
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	259
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	260
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	270
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	270
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	270
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	270
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	271
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	271
4.6	Referenzliste.....	273
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		279
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		287
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		292
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		312
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		391
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		417
Anhang 4-G : UE nach Schweregrad		440
4.7	UE – weitere Untersuchungen	440
4.7.1	UE – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)	440
4.7.2	UE – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1).....	459
4.7.3	UE – weitere Untersuchungen (DECIDE)	464

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassende Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung Zusatznutzen.....	22
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- / Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien (RCT) ...	32
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- / Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien (weitere Untersuchungen)	34
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- / Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien (zVT für einen gematchten indirekten Vergleich).....	36
Tabelle 4-5: Übersicht Patienten- und Patientinnencharakteristika	46
Tabelle 4-6: Übersicht Krankheitscharakteristika.....	46
Tabelle 4-7: Übersicht patientenrelevante Endpunkte	47
Tabelle 4-8: Suchstrategie für ergänzende Recherche zu Confoundern (Recherche am 17.06.2021).....	65
Tabelle 4-9: Aktualisierte Recherche zu Confoundern vom 08.12.2021	65
Tabelle 4-10: Übersicht identifizierte Confounder in MS	67
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	82
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-24 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	84
Tabelle 4-25: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	85
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	87
Tabelle 4-27: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	87
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	87
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	88
Tabelle 4-30: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	88
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	90
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	90
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	91
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	91
Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit der zVT für einen gematchten indirekten Vergleich.....	96
Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-40: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-41: Kriterien für den Einschluss von Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Durchführung eines gematchten indirekten Vergleiches	98
Tabelle 4-42: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit IFN β -1a	100
Tabelle 4-43: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden	101

Tabelle 4-44: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-45: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EVOLVE-MS-1)	106
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen EVOLVE-MS-1 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-48: Charakterisierung der vorherigen krankheitsmodifizierenden Behandlungen der Studienpopulationen von EVOLVE-MS-1 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studie DECIDE – Geeignete Studie für gematchten indirekten Vergleich mit EVOLVE-MS-1	118
Tabelle 4-50: Charakterisierung der Interventionen der Studie DECIDE – Geeignete Studie für gematchten indirekten Vergleich mit EVOLVE-MS-1	119
Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulationen DECIDE – Geeignete Studie für gematchten indirekten Vergleich	119
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulation EVOLVE-MS-1 und DECIDE im Vergleich zur Population für den gematchten indirekten Vergleich – gematchter indirekter Vergleich	129
Tabelle 4-53: Charakterisierung der ungematchten Studienpopulation von EVOLVE-MS-1 und DECIDE – gematchter indirekten Vergleich	132
Tabelle 4-54: Charakterisierung der Interventionen – Gematchter indirekter Vergleich	133
Tabelle 4-55: Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien im Vergleich zum deutschen MS Register	135
Tabelle 4-56: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-57: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-58: Operationalisierung „Todesfälle“ – weitere Untersuchungen	139
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Todesfälle“ – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)	141
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Todesfälle“ – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1, DECIDE).....	142
Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Schübe“ – weitere Untersuchungen	143
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schübe“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-64: Zusammenfassung Schübe und jährliche Schubrate – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)	148

Tabelle 4-65: Zusammenfassung Schübe und jährliche Schubrate – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich – Sensitivitätsanalyse: Regressionsanalyse)	152
Tabelle 4-66: Zusammenfassung Schübe und jährliche Schubrate – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich – Sensitivitätsanalyse: naiver Vergleich).....	155
Tabelle 4-67: Zusammenfassung Schübe und jährliche Schubrate – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE).....	158
Tabelle 4-68: Operationalisierung der „Behinderungsprogression“ – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1).....	160
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderungsprogression“ mittels EDSS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-70: Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12 Wochen-Behinderungsprogression – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)	164
Tabelle 4-71: Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer bestätigten 12 Wochen-Behinderungsprogression – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich).....	166
Tabelle 4-72: Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12 Wochen-Behinderungsprogression – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE)	167
Tabelle 4-73: Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer bestätigten 12 Wochen-Behinderungsprogression – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE).....	168
Tabelle 4-74: Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24 Wochen-Behinderungsprogression – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)	169
Tabelle 4-75: Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer 24 Wochen-Behinderungsprogression – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)	171
Tabelle 4-76: Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24 Wochen-Behinderungsprogression – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE)	172
Tabelle 4-77: Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer 24 Wochen-Behinderungsprogression – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE)	173
Tabelle 4-78: Operationalisierung von „T25-FW“ – weitere Untersuchungen	174
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „T25-FW“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-80: Veränderung zu Baseline im T25-FW – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)	177
Tabelle 4-81: Veränderung zu Baseline im T25-FW – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE)	179
Tabelle 4-82: Operationalisierung von „EQ-5D 5L VAS“ – weitere Untersuchungen	183
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „EQ-5D 5L VAS“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184

Tabelle 4-84: Veränderung zu Baseline auf der EQ-5D 5L VAS – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1).....	185
Tabelle 4-85: Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 10 mm auf der EQ-5D 5L VAS – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1).....	187
Tabelle 4-86: Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % auf der EQ-5D 5L VAS – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1).....	188
Tabelle 4-87: Operationalisierung des „SF-12“ – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1).....	189
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SF-12 in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-89: Veränderung zu Baseline im SF-12 PCS – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1).....	191
Tabelle 4-90: Veränderung zu Baseline im SF-12 MCS – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1).....	193
Tabelle 4-91: Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im SF-12 PCS – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1).....	195
Tabelle 4-92: Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im SF-12 MCS – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1).....	196
Tabelle 4-93: Operationalisierung von Endpunkten zur Sicherheit – weitere Untersuchungen.....	197
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-95: Ergebnisse für UE Gesamtraten – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich).....	203
Tabelle 4-96: Ergebnisse für UE Gesamtraten – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE).....	218
Tabelle 4-97: Ergebnisse für UE – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1).....	218
Tabelle 4-98: Ergebnisse für UE – weitere Untersuchungen (DECIDE).....	222
Tabelle 4-99: Ergebnisse für UE nach Schweregrad – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich).....	227
Tabelle 4-100: Ergebnisse für UE nach Schweregrad – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE).....	228
Tabelle 4-101: Ergebnisse für SUE Gesamtrate – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE).....	230
Tabelle 4-102: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1).....	230

Tabelle 4-103: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (DECIDE).....	231
Tabelle 4-104: Therapieabbrüche aufgrund von UE – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)	232
Tabelle 4-105: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich).....	233
Tabelle 4-106: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1).....	235
Tabelle 4-107: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (DECIDE)	237
Tabelle 4-108: AESI – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)	240
Tabelle 4-109: Charakterisierung der supportiven Studie EVOLVE-MS-2 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-110: Charakterisierung der Studienpopulationen EVOLVE-MS-2 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244
Tabelle 4-111: Charakterisierung der vorherigen Medikamente und krankheitsmodifizierender Behandlungen sowie Begleitmedikation, die von $\geq 10\%$ der Probanden und Probandinnen in jeder Behandlungsgruppe der Studienpopulationen von EVOLVE-MS-2 eingenommen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	247
Tabelle 4-112: Charakterisierung der Interventionen der supportiven Studie EVOLVE-MS-2 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Tabelle 4-113: Individuelle schlechteste IGISIS Symptomintensitäts-Scores nach Lokalisierung im GI-Trakt während der 5-wöchigen Behandlungs-Phase	255
Tabelle 4-114: Zusammenfassung der Sicherheit während der Behandlung	257
Tabelle 4-115: TEAEs, die bei $\geq 5\%$ der Patienten und Patientinnen in einer der Behandlungsgruppen auftraten.....	258
Tabelle 4-116: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	259
Tabelle 4-117: Zusammenfassende Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung Zusatznutzen.....	262
Tabelle 4-118: Ableitung Zusatznutzen Sensitivitätsanalysen.....	265
Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	270
Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EVOLVE-MS-1.....	391
Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DECIDE	401
Tabelle 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EVOLVE-MS-1.....	418
Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für DECIDE.....	428
Tabelle 4-124: Ergebnisse für leichte UE – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)	441

Tabelle 4-125: Ergebnisse für moderate UE – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)	451
Tabelle 4-126: Ergebnisse für schwere UE – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)	458
Tabelle 4-127: Ergebnisse für leichte UE – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)	459
Tabelle 4-128: Ergebnisse für moderate UE – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)	462
Tabelle 4-129: Ergebnisse für schweren UE – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)	464
Tabelle 4-130: Ergebnisse für leichte UE – weitere Untersuchungen (DECIDE)	464
Tabelle 4-131: Ergebnisse für moderate UE – weitere Untersuchungen (DECIDE)	468
Tabelle 4-132: Ergebnisse für schwere UE – weitere Untersuchungen (DECIDE)	470

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Überlappung der Patientenpopulationen vor dem Matching	63
Abbildung 4-2: Überlappung der Patientenpopulationen nach dem Matching.....	64
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der systematischen Recherche zu Confoundern.....	66
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	83
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen (zu bewertendes Arzneimittel)	94
Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen (zVT für einen gematchten indirekten Vergleich)	95
Abbildung 4-8: Studiendesign EVOLVE-MS-1	112
Abbildung 4-9: Überlappung der Patientenpopulationen vor dem Matching	131
Abbildung 4-10: Überlappung der Patientenpopulationen nach dem Matching.....	131
Abbildung 4-11: Zeit bis zum Schub – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich).....	150
Abbildung 4-12: Forest-Plot für die Zeit bis zum Schub – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich und Sensitivitätsanalysen).....	151
Abbildung 4-13: Zeit bis zum Schub – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich – Sensitivitätsanalyse: Regressionsanalyse mit Kovariaten).....	154
Abbildung 4-14: Zeit bis zum Schub – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich – Sensitivitätsanalyse: naiver Vergleich)	157
Abbildung 4-15: Zeit bis zur 12 Wochen-Behinderungsprogression gemessen durch Erhöhung des EDSS-Wertes – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich). 165	
Abbildung 4-16: Zeit bis zur 24 Wochen-Behinderungsprogression gemessen durch Erhöhung des EDSS-Wertes – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich). 170	
Abbildung 4-17: Studiendesign EVOLVE-MS-2	250
Abbildung 4-18: Forest-Plot für die Zeit bis zum Schub – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich und Sensitivitätsanalysen).....	267
Abbildung 4-19: Patientenfluss – EVOLVE-MS-1	400
Abbildung 4-20: Patientenfluss – DECIDE	416

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
9HPT	9-Hole Peg Test
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
A-PLC	IFN β -1a-Placebo
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BID	<i>Bis In Die</i> (zweimal täglich)
BJV	Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz
BMI	Body-Mass-Index
CD	Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppen)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CRO	Contract Research Organization (Auftragsforschungsinstitut)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMF	Dimethylfumarat
DMT	Disease-Modifying Treatment (krankheitsmodifizierende Therapie)
D-PLC	Daclizumab-Placebo
DR	Verzögerte Freisetzung (delayed-release)
DRF	Diroximelfumarat
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)

Abkürzung	Bedeutung
EKG	Elektrokardiogram
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D 5L	Euroqol Group Health Outcome Measure (5-Level)
ET	Early termination (vorzeitiger Abbruch)
EU	European Union
EUCTR	EU-Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FS	Funktionssystemscore
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GdE	Gadolinium-Enhancing (Gadolinium-verstärkt)
GGISIS	Global GI Symptom and Impact Scale
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GI	Gastrointestinal
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
i. m.	Intramuskulär
i. v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform der WHO
IFN	Interferon
IGISIS	Individual GI Symptom and Impact Scale
INEC	Independent Neurology Evaluation Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interaktives Voice-Response-System
KI	Konfidenzintervall
LFT	Leberfunktionstest
LPLV	Last Patient Last Visit
LS	Least Squares
LSM	Least Squares Mean
Max	Maximum

Abkürzung	Bedeutung
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum
min	Minute
MMF	Monomethylfumarat
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSIS	Multiple Sclerosis Impact Scale
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis
N	Anzahl Patienten und Patientinnen in der Population
NA	Not available (nicht verfügbar)
NEDA	No Evidence of Disease Activity
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
OR	Odds Ratio
PASAT 3	3-Second Paced Auditory Serial Addition Test Score
PBVC	Percent Brain Volume Change (prozentuale Änderung des Gehirnvolumens)
PCS	Physical Component Summary
PK	Pharmakokinetik
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PSM	Propensity Score Matching
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose)
s. c.	Subkutan
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF-12	Short Form Health Survey-12
SF-36	Short Form Health Survey-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
SR	Sustained release (Verzögerte Freisetzung)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T25-FW	Timed 25-Foot Walk
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event (therapiebezogenes unerwünschtes Ereignis)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normbereich)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VFT	Visual Function Test
WHO	World Health Organisation
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Diroximelfumarat (DRF) zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig remittierender Multiple Sklerose (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, RRMS) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Interferon beta-1a (IFN β -1a).

Für die Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Auf Anforderung der Biogen GmbH (Beratungsanforderung 2021-B-133) hat am 07. Juli 2021 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden [1].

Auf Basis des Anwendungsgebietes hat der G-BA eine Population definiert:

- *„Erwachsene mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist“.*

Für diese Population wurde vom G-BA die folgende zVT bestimmt:

- *„Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung“*

Im aktuellen AMNOG-Verfahren von Ponesimod wurde am 06.12.2021 die zVT für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, seitens des G-BA um Teriflunomid und Dimethylfumarat erweitert.

Der Nachweis des Zusatznutzens von DRF wird in diesem Anwendungsgebiet gegenüber der zVT IFN β -1a erbracht. Diese Auswahl bleibt unter Würdigung der verfügbaren Evidenz sowie aus Zeitgründen auch vor dem Hintergrund der erweiterten zVT-Alternativen von 06.12.2021 unverändert.

Datenquellen

Es wurde im ersten Schritt eine systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der zVT IFN β -1a in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet (siehe Abschnitt 4.2.2.1).

Da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der zVT identifiziert werden konnte, die allen Suchkriterien entspricht, wurde im zweiten Schritt eine systematische bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.2). Diese Suche erfolgte analog zur Recherche nach RCT mit Änderungen des Kriteriums zum Studiendesign.

Es wurde die offene, einarmige 96-wöchige Phase-3-Studie EVOLVE-MS-1 identifiziert. Dabei handelt es sich um eine Phase-3-Studie, die für die Zulassung von DRF verwendet wurde.

Die ebenfalls zulassungsrelevante Phase-3-Studie EVOLVE-MS-2 wurde aufgrund der Studienlänge von fünf Wochen erwartungsgemäß nicht identifiziert. Da die EVOLVE-MS-2 allerdings patientenrelevante gastrointestinale Nebenwirkungen in einem direkten Vergleich zu Dimethylfumarat (DMF) untersucht hat, werden die Studienergebnisse der EVOLVE-MS-2 supportiv in Abschnitt 4.3.2.3.3.5 beschrieben.

Da die identifizierte Studie EVOLVE-MS-1 keinen Vergleichsarm enthält, wurde im dritten Schritt eine systematische bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT IFN β -1a durchgeführt, um Studien zu identifizieren, die eine Publikation oder einen Studienregistereintrag mit patientenindividuellen Daten vorweisen, um als beste verfügbare Evidenz einen gemachten indirekten Vergleich auf Basis eines Propensity Score Matching (PSM) ergänzen zu können (siehe 4.2.2.3). Diese dritte Recherche erfolgte analog zur Recherche nach RCT mit Änderungen der Kriterien Behandlung, Studiendesigns, Publikationstyp und Studienstatus. Es wurden keine Studien identifiziert, die eine Publikation oder einen Studienregistereintrag mit patientenindividuellen Daten vorweisen konnten.

Deshalb wurde in einem vierten Schritt geprüft, ob Biogen über Studien mit der zVT verfügt, dessen patientenindividuelle Daten für ein PSM geeignet sind (siehe 4.3.2.3.1.5). Es wurde die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie DECIDE identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclizumab als Monotherapie im Vergleich zu IFN β -1a bei Patienten und Patientinnen mit RRMS untersucht hat.

Der Evidenzkörper für die Nutzenbewertung von DRF basiert somit auf der Studie EVOLVE-MS-1, einem gemachten indirekten Vergleich anhand einer PSM-Methode mit der zVT IFN β -1a (aus der DECIDE Studie) sowie der ergänzenden Darstellung der Studie EVOLVE-MS-2 als beste verfügbare Evidenz zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von DRF gegenüber der zVT in der Indikation RRMS.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Selektion relevanter Studien zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung von DRF wurden für die drei durchgeführten bibliografischen Literaturrecherchen jeweils Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp, die Studiendauer sowie den Studienstatus definiert. Die Kriterien für diese Recherchen befinden sich in den Abschnitten 4.2.2.1, 4.2.2.2 und 4.2.2.3. Die Herleitung der im 4. Schritt identifizierten Studie DECIDE wird im Abschnitt 4.3.2.3.1.5 dargestellt.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA bewertet [2]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch extrahiert und bewertet (siehe Anhang 4-F).

Die Studie EVOLVE-MS-1 entspricht der Evidenzstufe IV gemäß der G-BA Verfahrensordnung. Die Studie DECIDE, die für den gematchten indirekten Vergleich auf Basis von patientenindividuellen Daten herangezogen wird, entspricht der Evidenzstufe Ib. Die Studie EVOLVE-MS-2 ist der Evidenzstufe Ib zuzuordnen, welche ergänzend zur Berücksichtigung der gastrointestinalen Nebenwirkungen herangezogen wird.

Zur Ableitung eines Zusatznutzen wird aufgrund eines fehlenden Vergleichsarms in der Studie EVOLVE-MS-1 ein gematchter indirekter Vergleich ohne Brückenkompator durchgeführt. Für diesen Vergleich wurden patientenindividuelle Daten der Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE herangezogen. Die beiden gematchten Patientenpopulationen wurden bezüglich der Charakteristika von Patienten und Patientinnen und der erhobenen Endpunkte als ausreichend ähnlich beurteilt (siehe Abschnitt 4.2.5.6), sodass vergleichende Aussagen mit eingeschränkter Ergebnissicherheit möglich sind, wenn große Effekte bestehen. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzustufen. Somit wird der gematchte indirekte Vergleich der Evidenzstufe III zugeordnet (retrospektiv vergleichende Studie).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Da im Rahmen der systematischen Recherche nach passenden klinischen Studien keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert werden konnte und es sich bei der Studie EVOLVE-MS-1 von DRF, um eine offene, einarmige Phase-3-Studie handelt, erfolgte die Ableitung des Zusatznutzens im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung anhand eines gematchten indirekten Vergleichs. Hierfür wurden die Daten der Studie EVOLVE-MS-1 und des IFN β 1a-Arms der Studie DECIDE herangezogen.

Das vorliegende Dossier basiert insgesamt auf folgendem Evidenzkörper als beste verfügbare Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens:

Hauptanalyse:

1. Gematchter indirekter Vergleich auf Basis patientenindividueller Daten der Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE mit einem Propensity Score Matching

Supportive Evidenz:

2. Studienergebnisse der Studie EVOLVE-MS-1 (DRF Phase-3 Studie, die unter anderen zur Zulassung von DRF verwendet wurde)

3. Deskriptive Darstellung der Studie EVOLVE-MS-2 (DRF Phase-3 Studie, die unter anderen zur Zulassung von DRF verwendet wurde) – supportiv dargestellt

Erkenntnisse aus der Hauptanalyse:

Datenquellen für das PSM:

- *EVOLVE-MS-1*

Bei der Studie EVOLVE-MS-1 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-3-Studie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von DRF mit einer Behandlungsdauer über 96 Wochen bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit RRMS. Die Studienpopulation der Studie EVOLVE-MS-1 schließt Patienten und Patientinnen ein, die aus der randomisierten, doppelblinden Phase-3 Studie EVOLVE-MS-2 mit DRF und DMF nach Beendigung der 5-wöchigen Behandlungs-Phase in die Studie EVOLVE-MS-1 übergehen sowie Patienten und Patientinnen, die neu in das klinische Studienprogramm zu DRF aufgenommen wurden. Die Patienten und Patientinnen erhalten zweimal täglich zwei Tabletten DRF à 231 mg über 96 Wochen.

- *DECIDE*

Der IFN β -1a-Studienarm der Studie DECIDE wurde für die Durchführung des gematchten indirekten Vergleichs herangezogen.

Die Studie DECIDE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-3-Parallelgruppenstudie. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclizumab als Monotherapie im Vergleich zu IFN β -1a bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit RRMS.

Die Zulassung von Daclizumab erfolgte auf Basis der Studie DECIDE am 01.07.2016. Aufgrund von später aufgetretenen Sicherheitsbedenken wurde die Zulassung 2018 zurückgegeben.

Vorgehen und Methode PSM:

Das PSM ermöglicht einen Vergleich der Studie EVOLVE-MS-1 mit dem IFN β -1a -Studienarm der Studie DECIDE. Folgende Confounder wurden berücksichtigt:

- Geschlecht
- Alter
- Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten
- EDSS Score zu Baseline
- Vorbehandlung zu Baseline
- MRT basierte Messungen (Anzahl an Gadolinium-anreichernden Läsionen und T2-Volumen)
- Zeit seit MS Diagnose
- Region

Folgende patientenrelevante Endpunkte konnten für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen werden:

- **Mortalität**
 - *Todesfälle*
 - Anzahl verstorbener Patienten und Patientinnen
- **Morbidität**
 - *Krankheitsschübe*
 - Anteil der Patienten und Patientinnen mit einem Schub
 - Zeit bis zum ersten Schub
 - Jährliche Schubrate
 - *Behinderungsprogression mittels EDSS*
 - Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression
 - Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression
 - *Timed 25-Foot Walk (T25-FW)*
 - Veränderung zu Baseline im T25-FW
 - Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im T25-FW
- **Sicherheit**
 - Anteil der Patienten und Patientinnen mit unerwünschten Ereignissen (UE)
 - Anteil der Patienten und Patientinnen mit schwerwiegenden UE (SUE)
 - Anteil der Patienten und Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund von UE

Der patientenberichtete Endpunkt EQ-5D wurde sowohl in der Studie EVOLVE-MS-1 als auch in der Studie DECIDE erhoben. Jedoch handelt es sich bei der Studie EVOLVE-MS-1 um EQ-5D-5L und bei der Studie DECIDE um EQ-5D-3L. Somit wird dieser Endpunkt nicht für die Durchführung des gematchten indirekten Vergleichs herangezogen.

Endpunkte zu Lebensqualität wurden nur im Rahmen der Studie EVOLVE-MS-1 erhoben und sind somit nicht Teil des PSM.

Detaillierte Informationen zur Durchführung des gematchten indirekten Vergleiches finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.

In den nachfolgenden Tabelle 4-1 werden die Ergebnisse des gematchten indirekten Vergleiches auf Endpunktebene zur Ableitung des Zusatznutzen zusammenfassend dargestellt.

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

Tabelle 4-1: Zusammenfassende Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung Zusatznutzen

Gematchter indirekter Vergleich Dimension Endpunkt	DRF (N = 464) vs. IFN β -1a (N = 464) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität			
Todesfälle	3 (0,6 %) vs. 1 (0,2 %) RR: 3 [0,312; 28,841] p = 0,3414	Kein statistisch signifikanter Unterschied	
Morbidität			
Anteil der Patienten und Patientinnen mit einem Schub Zeit bis zum ersten Schub	97 (20,9 %) vs. 186 (40,1 %) HR: 0,53 [0,42; 0,67] p < 0,0001	Das Risiko einen Schub zu erleiden war in der DRF-Gruppe um 47 % niedriger als in der IFN β -1a-Gruppe	Ausmaß: erheblich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Jährliche Schubrate	ARR (nicht adjustiert): 0,18 vs. 0,31 Rate Ratio: 0,5428 [0,4208; 0,7001] p < 0,0001	Die jährliche Schubrate ist in der DRF-Gruppe um 46 % niedriger als in der IFN β -1a-Gruppe	Ausmaß: erheblich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression	32 (6,9 %) vs. 59 (12,1 %) HR: 0,56 [0,36; 0,87] p = 0,0101	Das Risiko einer Behinderungsprogression (12-Wochen-Bestätigung) war in der DRF-Gruppe um 51 % niedriger als in der IFN β -1a-Gruppe	Ausmaß: beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression	24 (5,2 %) vs. 34 (7,3 %) HR: 0,69 [0,40; 1,18] p = 0,1785	Das Risiko einer Behinderungsprogression (24-Wochen-Bestätigung) war in der DRF-Gruppe um 31 % niedriger als in der IFN β -1a-Gruppe	Kein statistisch signifikanter Unterschied

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

Gematchter indirekter Vergleich Dimension Endpunkt	DRF (N = 464) vs. IFN β -1a (N = 464) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Veränderung zu Baseline im T25FW	320 (69) vs. 457 (98,5) MW (SD): -0,01 (2,332) vs. 0,68 (9,715) Hedges' g [95 %-KI]: -0,225 [-0,368; -0,082]	Der T25-FW bleibt konsistent über den gesamten Studienverlauf.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im T25-FW	Die Modelle, die für die Generierung der Effektschätzer verantwortlich sind, konvergieren nicht. Eine Responder-Analyse kann nicht dargestellt werden. Somit kann keine Aussage getroffen werden.		
Sicherheit			
UE	398 (85,8 %) vs. 424 (91,4 %) RR: 0,939 [0,896; 0,983] p = 0,008	Um 6 % signifikant geringeres Risiko unter DRF ein UE zu erleiden	Ausmaß: gering Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
SUE	63 (13,6 %) vs. 93 (20,0 %) RR: 0,677 [0,506; 0,908] p = 0,009	Um 32 % signifikant geringeres Risiko unter DRF ein SUE, zu erleiden	Ausmaß: gering Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Therapieabbrüche aufgrund von UE	21 (4,5 %) vs. 30 (6,5 %) RR: 0,713 [0,402; 1,265] p = 0,248	Kein statistisch signifikanter Unterschied	
ARR: Annualized Relapse Rate; DRF: Diroximelfumarat; HR: Hazard Ratio; IFN β -1a: Interferon beta 1a; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten und Patientinnen in der Population; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis			

Mortalität

Todesfälle

- Anzahl verstorbener Patienten und Patientinnen
 - Insgesamt sind 4 Patienten und Patientinnen (3 Patienten und Patientinnen in der DRF-Gruppe und 1 Patient bzw. Patientin in der IFN β -1a-Gruppe) in der gematchten Population verstorben. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht statistisch signifikant.

Morbidität

Krankheitsschübe

- Anteil der Patienten und Patientinnen mit mindestens einem Schub / Zeit bis zum ersten Schub
 - Die Anzahl der Patienten und Patientinnen mit mindestens einem Schub lag in der DRF-Gruppe bei 97 (20,9 %) und in der IFN β -1a-Gruppe bei 186 (40,1 %). Die Wahrscheinlichkeit einen Schub unter DRF Therapie zu erleiden, ist zu 47 % geringer (Hazard Ratio (HR) 0,53 [95 %-KI: 0,42 – 0,67; $p < 0,0001$] als unter IFN β -1a Therapie. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von DRF. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen.
- Jährliche Schubrate
 - Die adjustierte jährliche Schubrate lag in der DRF-Gruppe bei 0,18 und in der IFN β -1a-Gruppe bei 0,31. Die Rate Ratio lag bei 0,54 (95 %-KI: 0,4208 – 0,7001; $p < 0,0001$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von DRF. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Behinderungsprogression mittels EDSS

- Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression
 - In Woche 96 wurde bei 32 Patienten und Patientinnen (6,9 %) in der DRF-Gruppe und 59 Patienten und Patientinnen (12,1 %) in der IFN β -1a-Gruppe eine Behinderungsprogression mit einer 12 Wochen-Bestätigung festgestellt. Die Hazard Ratio betrug 0,56 (95 %-KI: 0,36 – 0,87; $p = 0,0101$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von DRF. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression
 - Die Anzahl der Patienten und Patientinnen mit einer 24-Wochen-Bestätigung lag bei 24 (5,2 %) in der DRF-Gruppe und bei 34 (7,3 %) in der IFN β -1a-Gruppe. Die Hazard Ratio betrug 0,69 (95 %-KI: 0,40 – 1,18; $p = 0,1785$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Die Therapie mit DRF zeigt gegenüber IFN β -1a in der Analyse der bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression einen numerischen Vorteil zugunsten von DRF. Die Effekte auf die bestätigte Behinderungsprogression nach 12-Wochen und auf die bestätigte Behinderungsprogression nach 24-Wochen sind gleichgerichtet zugunsten von DRF.

Timed 25-Foot Walk (T25-FW)

- Veränderung zu Baseline im T25-FW
 - Der T25-FW bleibt konsistent über den gesamten Studienverlauf. mit der Stabilität der Krankheitsaktivität. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Entwicklung über die Zeit ist konsistent mit der Stabilität der Krankheitsaktivität.
- Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 %
 - Die Modelle, die für die Generierung der Effektschätzer verantwortlich sind, konvergieren nicht. Somit kann keine Aussage getroffen werden.

Sicherheit

- Anteil der Patienten und Patientinnen mit unerwünschten Ereignissen (UE)
 - Insgesamt haben 398 Patienten und Patientinnen (85,8 %) in der DRF-Gruppe und 424 Patienten und Patientinnen (91,4 %) in der IFN β -1a-Gruppe mindestens ein UE erlitten. Das Relative Risiko lag bei 0,939 (95 %-KI: 0,896 – 0,983; $p = 0,008$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von DRF. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen.
- Anteil der Patienten und Patientinnen mit schwerwiegenden UE (SUE)
 - Ein SUE wurde bei 63 Patienten und Patientinnen (13,6 %) in der DRF-Gruppe und bei 93 Patienten und Patientinnen (20,0 %) in der IFN β -1a-Gruppe diagnostiziert. Das Relative Risiko lag bei 0,677 (95 %-KI: 0,506 – 0,908; $p = 0,009$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von DRF. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen.

- Anteil der Patienten und Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund von UE
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE sind bei 21 Patienten und Patientinnen (4,5 %) in der DRF-Gruppe und bei 30 Patienten und Patientinnen (6,5 %) in der IFN β -1a-Gruppe aufgetreten. Das relative Risiko lag bei 0,713 (95 %-KI: 0,402 – 1,265; $p = 0,248$). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant, es besteht ein numerischer Vorteil zugunsten von DRF.

Bei den beobachteten UE sowohl bei DRF als auch bei IFN β -1a handelt es sich um bekannte Wirkstoff-spezifische Nebenwirkungen, die in den jeweiligen Fachinformationen hinterlegt sind, ebenso wie der Umgang mit ihnen. Eine Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis der Analysen auf SOC und PT Ebene findet nicht statt.

Erkenntnisse aus der supportiven Evidenz:

In der Studie EVOLVE-MS-1 wurden die Endpunkte SF-12 and EQ-5D-5L VAS erhoben aus denen weitere Erkenntnisse gewonnen werden können. Aus der Studie EVOLVE-MS-2 können weitere Sicherheitskenntnisse gezogen werden.

Morbidität

EQ-5D-5L VAS

Der EQ-5D 5L bleibt in der Gesamtpopulation der EVOLVE-MS-1 konstant über den gesamten Studienverlauf bis Woche 96. Die mittlere Änderung gegenüber Baseline liegt bei < -1 . Diese Entwicklung über die Zeit ist konsistent mit der Stabilität der Krankheitsaktivität.

Lebensqualität

SF-12

Der SF-12 bleibt in der Gesamtpopulation der EVOLVE-MS-1 in allen Subskalen konstant über den gesamten Studienverlauf bis Woche 96. Diese Entwicklung über die Zeit ist konsistent mit der Stabilität der Krankheitsaktivität.

Sicherheit

EVOLVE-MS-2

Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisiert-kontrollierte, doppelblinde Vergleichsstudie von DRF gegenüber DMF, bei der die gastrointestinale Verträglichkeit u.a. anhand der „Individual GI Symptom and Impact Scale“ (IGISIS) untersucht wurde. Die IGISIS erfasst Häufigkeit, Intensität, Beginn, Dauer und funktionelle Auswirkung fünf einzelner, gastrointestinaler Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, Schmerzen im Unterbauch und Diarrhoe). Es wurden statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von DRF beim primären Endpunkt und den meisten sekundären und explorativen Endpunkten beobachtet. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden insgesamt bei 34,8 % der mit DRF und bei 49,0 % der mit DMF behandelten Patienten und Patientinnen beobachtet. Die Raten der

Behandlungsabbrüche betragen insgesamt 1,6 % (DRF) bzw. 6,0 % (DMF). Die Abbrüche aus Gründen der gastrointestinalen Verträglichkeit betragen 0,8 % (DRF) bzw. 4,8 % (DMF). Therapieassoziierte gastrointestinale Nebenwirkungen, die für DRF bzw. DMF mit einer Rate von $\geq 5\%$ auftraten, waren Diarrhoe (15,4 % bzw. 22,3 %), Übelkeit (14,6 % bzw. 20,7 %), Schmerzen im Oberbauch (6,7 % bzw. 15,5 %), Abdominalschmerz (6,3 % bzw. 9,6 %), Schmerzen im Unterbauch (5,9 % bzw. 6,8 %) und Erbrechen (3,6 % bzw. 8,8 %).

Gegenüber DMF zeigt die EVOLVE-MS-2 ein für DRF patientenrelevantes verbessertes Nebenwirkungsprofil durch weniger gastrointestinale Nebenwirkungen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche, zumeist progrediente, häufig schubförmig einsetzende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Derzeit gibt es keine Möglichkeit die MS zu heilen. Das Behandlungsziel in der MS-Therapie ist daher, die bestmögliche Freiheit von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität, wie Freiheit von Krankheitsprogression und Schüben sowie Stabilisierung des Verlaufs der Erkrankung, um die Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patienten und Patientinnen zu erhalten. Dabei ist es wichtig, eine frühzeitige Therapie einzuleiten, um irreversible Schäden zu vermeiden. Gleichzeitig sind Therapieentscheidungen höchst patientenindividuell auf die Aktivität der Erkrankung, Lebenssituation, Patientenpräferenz und erlebte Verträglichkeit anzupassen.

In dieser Nutzenbewertung wurde der beste verfügbare Evidenzkörper für DRF gegenüber der vom G-BA definierten zVT IFN β -1a präsentiert, der den therapeutischen Mehrwert und Zusatznutzen von DRF anhand eines gematchten indirekten Vergleiches hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität und Sicherheit belegt. Der gematchte indirekte Vergleich zeichnet sich durch eine methodische Robustheit und eine gute Vergleichbarkeit der untersuchten Patientenpopulationen aus. Die hierdurch generierten Daten zeigen gleichgerichtete positive Effekte von DRF. Es zeigen sich statistisch signifikante, teils erhebliche Vorteile in allen Endpunkten der Morbidität, insbesondere in der patientenrelevanten bestätigten Behinderungsprogression, sowie in der Sicherheit. Das Verzerrungspotenzial des gematchten indirekten Vergleiches wird dennoch konservativ als hoch eingestuft, sowie konsistent in Ergebnissicherheit und -ausmaß in der Gesamtschau berücksichtigt.

Mit DRF steht für erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS eine neue, effektive Substanz mit gegenüber IFN β -1a patientenrelevant verbessertem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil sowie gegenüber DMF patientenrelevant optimiertem GI-Verträglichkeitsprofil zur Verfügung. DRF deckt als orale Applikation zudem die Patientenpräferenz einer anwenderfreundlichen Gabe der Medikation.

Für DRF wird in der Gesamtschau der Ergebnisse und unter Würdigung der Ergebnissicherheit für erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (mindestens beträchtlich)** abgeleitet.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von DRF (Handelsname VUMERITY™) zur Behandlung von Erwachsenen mit RRMS im Vergleich zur zVT IFN β -1a.

Für die Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Im Nachfolgenden werden die Population, Intervention, zVT, patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet sowie Studientypen, auf denen die Darstellung des Zusatznutzens von DRF basiert, erläutert.

Patienten- und Patientinnenpopulation

Diroximelfumarat wird zur Behandlung von Erwachsenen mit RRMS angewendet. Auf Basis des Anwendungsgebietes hat der G-BA eine Population definiert:

„Erwachsene mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist“.

Diese Population wird im vorliegenden Modul untersucht [1].

Bezüglich der vom G-BA formulierten Population ist anzumerken, das DRF (wie alle Arzneimittel der Wirkstoffkategorie 1 der Sk2-Leitlinie) bei therapienaiven Patienten und Patientinnen mit einer hochaktiven RRMS nicht empfohlen.

Intervention

DRF wird 2-mal täglich mit einer Dosis von je 462 mg gegeben. Die Therapie wird eingeleitet mit einer Initialdosis von Tag 1 bis Tag 7 mit 231 mg 2-mal täglich. Im Anschluss erfolgt die Gabe von 462 mg 2-mal täglich. Eine vorübergehende Dosisreduzierung von 231 mg 2-mal täglich kann das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen verringern. Innerhalb eines Monats sollte die empfohlene Dosis von 462 mg 2-mal täglich wieder aufgenommen werden [3].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die zVT hat auf Anforderung der Biogen GmbH (Beratungsanforderung 2021-B-133) am 07. Juli 2021 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden.

Auf Basis des Anwendungsgebietes hat der G-BA eine Population definiert:

- *„Erwachsene mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist“.*

Für diese Population wurde vom G-BA die folgende zVT bestimmt:

- *„Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung“*

Im aktuellen AMNOG-Verfahren von Ponesimod wurde am 06.12.2021 die zVT für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, seitens des G-BA um Teriflunomid und Dimethylfumarat erweitert.

Die Biogen GmbH folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zVT und erbringt den Nachweis des Zusatznutzens DRF gegenüber der zVT IFN β -1a. Diese Auswahl bleibt unter Würdigung der verfügbaren Evidenz sowie aus Zeitgründen auch vor dem Hintergrund der erweiterten zVT-Alternativen von 06.12.2021 unverändert.

Endpunkte:

Die Bewertung des Zusatznutzens von DRF erfolgt anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte, die im gematchten indirekten Vergleich verwendet werden (siehe Tabelle 4-20):

- Mortalität
 - Anzahl verstorbener Patienten und Patientinnen
- Morbidität
 - Anzahl Patienten und Patientinnen mit Schüben (Schubfrequenz)
 - Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit Schüben (in Woche 48 und Woche 96)
 - Zeit bis zum ersten Schub
 - Jährliche Schubrate
 - Behinderungsprogression mittels EDSS
 - T25-FW
- Sicherheit
 - UE
 - SUE
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE

Studientypen

Diroximelfumarat wurde – aufgrund desselben aktiven Metaboliten MMF, übereinstimmend mit Artikel 8.3 der Richtlinie 2001/83/EG – als bezugnehmende Zulassung zu DMF (EMA/H/C/002601) eingereicht und bekam am 15.11.2021 von der Europäischen Kommission die Zulassung. Für die Zulassung von DRF wurden daher die Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweise aus den pivotalen DMF-Studien DEFINE und CONFIRM herangezogen. Für DRF wurden zudem zwei Phase-III-Studien, EVOLVE-MS-1 und EVOLVE-MS-2, durchgeführt, um folglich v. a. die gegenüber DMF verbesserte Verträglichkeit nachzuweisen. EVOLVE-MS-1 ist eine unverblindete, einarmige Studie zur Beurteilung der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit, während es sich bei EVOLVE-MS-2 um einen Direktvergleich der gastrointestinalen Verträglichkeit von Vumerity™ und Tecfidera™ handelt.

Die Studie EVOLVE-MS-2 untersucht gastrointestinale Nebenwirkungen in Bezug auf die Verträglichkeit in einem direkten Vergleich DMF zu DRF. Diese Studienergebnisse der EVOLVE-MS-2 in Abschnitt 4.3.2.3.3.5 deskriptiv beschrieben. Für diese Untersuchung ist eine Studienlänge von fünf Wochen geeignet, da in diesem Zeitraum nach Therapiebeginn eine erhöhte Abbruchrate auf Grund von gastrointestinalen Nebenwirkungen bei DMF bekannt ist und grundsätzliche patientenrelevante Unterschiede so untersucht werden konnten.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von DRF hat sich Biogen entschieden, den Evidenzkörper (EVOLVE-MS-1 und supportiv EVOLVE-MS-2) um einen gemachten indirekten Vergleich auf Basis einer Propensity Score Matching (PSM) Methode mit IFN β -1a als beste verfügbare Evidenz zu ergänzen, um größtmögliche Datentransparenz zu schaffen und einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA definierten zVT (IFN β -1a) evidenzbasiert abzuleiten.

Der Evidenzkörper für die Nutzenbewertung von DRF basiert somit auf der Studie EVOLVE-MS-1, einem gematchten indirekten Vergleich anhand einer PSM-Methode mit IFN β -1a sowie der ergänzenden Darstellung der Studie EVOLVE-MS-2 als beste verfügbare Evidenz zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von DRF in der Indikation RRMS.

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.

4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (RCT)

In einem ersten Schritt wurden Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung auf Basis von RCT folgende Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert:

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- / Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien (RCT)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1 Patienten- und Patientinnenpopulation	Erwachsene Patienten und Patientinnen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose	Patienten- und Patientinnenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation) [3]
2 Intervention	DRF nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von DRF muss zulassungskonform erfolgen
3 Vergleichstherapie	IFN β -1a	Abweichende Vergleichstherapie	Entspricht der vom G-BA benannten zVT [1].
4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Anforderungen von AM-NutzenV [4] und IQWiG Methodenpapier [5]
5 Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO[2]
6 Studiendauer	≥ 12 Monate	< 12 Monate	Mindestens ein Jahr Behandlungsdauer, um einen langfristigen Effekt bei RRMS zu zeigen
7 Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur	Anforderung gemäß VerfO des G-BA [2]

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
	CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit). Vollpublikation nicht auf Deutsch oder Englisch	
8 Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse	
<p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DRF: Diroximelfumarat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomized Controlled Trial; RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose); Verfo: Verfahrensordnung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

4.2.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Da im ersten Schritt keine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden konnte, wurde in einem zweiten Schritt eine Recherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Hierfür wurden entsprechend angepasste Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung verwendet:

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- / Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien (weitere Untersuchungen)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1 Patienten- und Patientinnenpopulation	Erwachsene Patienten und Patientinnen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose	Patienten- und Patientinnenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2 Intervention	DRF nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von DRF muss zulassungskonform erfolgen
3 Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen	Für einen möglichst umfassenden Studienpool wurde bei der Vergleichstherapie keine Einschränkung vorgenommen
4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Anforderungen von AM-NutzenV [4] und IQWiG Methodenpapier [5]
5 Studiendesign	Offene Studien, einarmige nicht kontrollierte Studien, Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien	Nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der nächst höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO [2], sofern keine direkt vergleichenden Studien vorliegen
6 Studiendauer	≥ 12 Monate	< 12 Monate	Mindestens ein Jahr Behandlungsdauer, um einen langfristigen Effekt bei RRMS zu zeigen

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
7 Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit). Vollpublikation nicht auf Deutsch oder Englisch	Anforderung gemäß VerfO des G-BA [2]
8 Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse	
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DRF: Diroximelfumarat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MMF: Methylphenylfumarat; RCT: Randomized Controlled Trial; Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose); VerfO: Verfahrensordnung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

In der Recherche bezüglich der weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel konnte die einarmige, 96 Wochen lange Studie EVOLVE-MS-1 mit DRF identifiziert werden.

4.2.2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (weitere Untersuchungen mit der zVT für einen gematchten indirekten Vergleich)

Da die identifizierte Studie EVOLVE-MS-1 keinen Vergleichsarm enthält, wurde eine dritte bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT durchgeführt, um Studien zu identifizieren, die eine Publikation oder Studienregistereintrag mit patientenindividuellen Daten vorweisen, um als beste verfügbare Evidenz einen gemachten indirekten Vergleich auf Basis eines Propensity Score Matching (PSM) ergänzen zu können. Auch diese dritte Suche erfolgte analog zur Recherche nach RCT mit Anpassungen der Kriterien zur Behandlung, Studiendesigns, Publikationstyp und Studienstatus.

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- / Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien (zVT für einen gematchten indirekten Vergleich)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patienten- und Patientinnenpopulation	Erwachsene Patienten und Patientinnen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose	Patienten- und Patientinnenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Behandlung	IFN β -1a	Abweichende Behandlung	Entspricht der vom G-BA benannten zVT [1]
3	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AM-NutzenV [4] und IQWiG Methodenpapier [5]
4	Studiendesign	RCTs, offene Studien, einarmige nicht kontrollierte Studien, Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien	Nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	RCTs, sowie Studientypen mit der nächsthöchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO [2], sofern keine direkt vergleichenden Studien vorliegen
5	Studiendauer	≥ 12 Monate	< 12 Monate	Mindestens ein Jahr Behandlungsdauer, um einen langfristigen Effekt bei RRMS zu zeigen
6	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik /	Anforderung gemäß VerfO des G-BA [2]

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
	ermöglicht	Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit). Vollpublikation nicht auf Deutsch oder Englisch	
7 Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit patientenindividuellen Ergebnissen, die sich für einen gematchten indirekten Vergleich eignen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse	

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DRF: Diroximelfumarat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomized Controlled Trial; Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose); VerFO: Verfahrensordnung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es wurden keine Studien identifiziert, die eine Publikation oder Studienregistereintrag mit patientenindividuellen Daten vorweisen konnten.

Deshalb wurde in einem vierten Schritt geprüft, ob Biogen über Studien mit der zVT verfügt, dessen patientenindividuelle Daten für ein PSM geeignet sind. Die Beschreibung erfolgt unter Abschnitt 4.3.2.3.1.5.

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.

Es wurde eine geeignete bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library am 12.10.2021 durchgeführt. Die Treffer wurden anschließend gemäß der in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien zur Fragestellung bewertet.

Für jede Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Auf Einschränkungen der Suchkriterien bezüglich des Publikationszeitraums wurde verzichtet.

Da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden konnten, wurde eine zweite Recherche nach weiteren Untersuchungen mit DRF durchgeführt. Da nur eine einarmige Studie identifiziert wurde, wurde eine dritte Recherche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT IFN β -1a durchgeführt, um Studien zu identifizieren, die sich für einen gematchten indirekten Vergleich als best verfügbare Evidenz eignen. Diese Suche erfolgte analog zur Recherche nach RCT mit Anpassungen der Kriterien bezüglich Behandlung, Studiendesigns, Publikationstyp und Studienstatus.

Die jeweils zugehörige Suchstrategie sind in Anhang 4-A 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](http://www.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/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Gemäß den Vorgaben wurde eine Suche in den Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, European Union (EU) Clinical Trials Register (EUCTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der World Health Organization (WHO), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) zu der oben genannten Fragestellung nach RCTs sowie in einem zweiten Schritt nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Eine vollständige Suche wurde jeweils am 12.10.2021 mittels einer für jedes Studienregister / jede Studienregisterdatenbank angepassten Suchstrategie für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Die Suche nach geeigneten Studien für einen gematchten indirekten Vergleich mit der zVT wurde am 29.10.2021 durchgeführt. Es wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Generelle Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen.

Die Suchstrategien für die Studienregister / Studienregisterdatenbanken clinicaltrials.gov, EUCR und ICTRP sind in Anhang 4-B dokumentiert.

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 –ergebnissen¹. 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.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

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.

Eine Suche nach für diese Nutzenbewertung relevanten Studien mit dem Wirkstoff DRF sowie nach Studien mit der zVT, die für einen gematchten indirekten Vergleich geeignet sind, wurde auf der Homepage des G-BA gemäß den Vorgaben durchgeführt.

Eine vollständige Suche wurde am 12.10.2021 mit DRF durchgeführt. Die Suche nach geeigneten Studien für einen gematchten indirekten Vergleich mit der zVT wurde am 18.10.2021 durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt um etwaige Dubletten mittels der verwendeten Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) bereinigt. Verbliebene Dubletten wurden in einem zweiten Schritt manuell aussortiert.

Anschließend wurden die verbliebenen Quellen anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien selektiert.

Die Selektion erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den 2 Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Für die Nutzenbewertung wird der Evidenzkörper zu DRF herangezogen.

Für die Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE erfolgte eine Bewertung der Verzerrungsaspekte gemäß der Dossievorlage zunächst endpunktübergreifend auf Studienebene und im Anschluss getrennt für jeden Endpunkt.

Folgende Punkte wurden gemäß der Dossievorlage (siehe vor allem Anhang 4-F) auf Studienebene berücksichtigt und bewertet:

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertung dieser Punkte erfolgte auf Grundlage des jeweiligen Studienberichts (Clinical Study Report, CSR) [6; 7]. Auf Studienebene erfolgte die Eingruppierung des Verzerrungspotenzials in die Kategorien „niedrig“ oder „hoch“. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Folgende Punkte wurden gemäß der Dossievorlage (siehe Dossievorlage des Bewertungsborgen in Anhang 4-F) auf Endpunktebene berücksichtigt und bewertet:

- Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Wie auch bei der Bewertung auf Studienebene erfolgte die Bewertung auf Endpunktebene auf Grundlage des jeweiligen CSR. Es wurde ebenfalls eine Kategorisierung in „niedrig“ und „hoch“ vorgenommen (siehe Dossievorlage der Bewertungsbögen in Anhang 4-F).

Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung hat zur Folge, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

Für den durchgeführten gematchten indirekten Vergleich, der keine Adjustierung über einen Brückenkompator beinhaltet, wird auf Studien - wie auf Endpunktebene konservativ von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Es konnte im ersten Schritt anhand der Suchkriterien keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bezüglich der relevanten Fragestellung identifiziert werden. Bei der Suche nach weiteren Untersuchungen konnte die Studie ALK8700-301 (EVOLVE-MS-1) als relevant für die Bewertung identifiziert werden. Die Dokumentation der EVOLVE-MS-1 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3 und den zugehörigen Anhängen. Eine Bewertung gemäß des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements (Items 3 bis 13 inklusive der Items 14 und 15) befindet sich in Anhang 4-E.

Für den gemachten indirekten Vergleich wird die Studie DECIDE verwendet, weshalb diese Studie ebenfalls anhand des CONSORT-Statements charakterisiert wird (siehe Anhang 4-E).

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.

In diesem Abschnitt werden die Patienten-, Patientinnen- und Krankheitscharakteristika sowie die patientenrelevanten Endpunkte des Evidenzkörpers von DRF beschrieben.

Es werden die in Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 dargestellten Patienten- und Patientinnen- sowie Krankheitscharakteristika präsentiert.

Tabelle 4-5: Übersicht Patienten- und Patientinnencharakteristika

Patienten- und Patientinnencharakteristika	EVOLVE-MS-1	DECIDE	Gematchter indirekter Vergleich
Alter (Jahre)	•	•	•
Alterskategorien (Jahre)	•	•	-
Geschlecht	•	•	•
Hauptabstammung	•	•	-
Ethnie	•	•	-
Region	•	•	•
Gewicht	•	•	-
BMI	•	•	-
•: Charakteristikum wurde in der Studie erhoben; -: Charakteristikum wurde in der Studie nicht erhoben BMI: Body-Mass-Index			

Tabelle 4-6: Übersicht Krankheitscharakteristika

Krankheitscharakteristika	EVOLVE-MS-1	DECIDE	Gematchter indirekter Vergleich
GdE-Läsionen (Anzahl & Kategorie)	•	•	•
Volumen der T2 Läsionen	•	•	•
Normalisiertes Gehirnvolumen	•	•	-
EDSS (Wert & Kategorie)	•	•	•
Zeit seit der MS Diagnose	•	•	•
Zeit seit Ausbruch der MS	•	•	-
Vorbehandlung mit DMT (Anzahl & Kategorie)	•	•	•
Schübe in den vergangenen 12 Monate	•	•	•
•: Charakteristikum wurde in der Studie erhoben; -: Charakteristikum wurde in der Studie nicht erhoben DMT: Disease-Modifying Treatment (krankheitsmodifizierende Therapie); EDSS: Expanded Disability Status Scale; GdE: Gadolinium-Enhancing (Gadolinium-verstärkte); MS: Multiple Sklerose			

In der nachfolgenden Tabelle 4-7 ist eine Übersicht dargestellt, welche patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit im Evidenzkörper bewertet werden.

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

Tabelle 4-7: Übersicht patientenrelevante Endpunkte

Patientenrelevante Endpunkte	EVOLVE-MS-1	DECIDE	Gematchter indirekter Vergleich
Mortalität			
Anzahl Todesfälle	•	•	•
Morbidität			
Anteil Patienten und Patientinnen mit Schüben	•	•	•
Jährliche Schubrate	•	•	•
Behinderungsprogression mittels EDSS	•	•	•
T25-FW	•	•	•
EQ-5D 5L VAS	•	- ^a	- ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-12	•	- ^b	- ^b
Sicherheit			
UE	•	•	•
SUE	•	•	•
Therapieabbrüche aufgrund von UE	•	•	•
AESI	•	- ^c	- ^c
<p>•: Endpunkt wurde in der Studie erhoben; -: Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben</p> <p>^a In der Studie DECIDE wurde der EQ-5D 3L verwendet und ein Vergleich mit dem EQ-5D 5L ist somit nicht möglich.</p> <p>^b In der Studie DECIDE wurde der SF-12 nicht verwendet und ein Vergleich mit dem SF-12 ist somit nicht möglich.</p> <p>^c In der Studie DECIDE wurden die AESI für Daclizumab festgelegt. Da dieser Studienarm nicht im gematchten indirekten Vergleich verwendet wird und außerdem eine Vergleichbarkeit der AESI nicht gegeben ist, wird auf eine Darstellung verzichtet.</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D 5L: Euroqol Group Health Outcome Measure (5-Level); SF-12: Short Form Health Survey-12; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>			

Angaben zur Validität und Operationalisierung der Endpunkte inklusive der zur Berechnung der Ergebnisse verwendeten Verfahren, sowie Beschreibungen bezüglich der Patientenrelevanz für jeden der dargestellten Endpunkte.

Mortalität

Anzahl Todesfälle

Die Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbeobachtung erfasst. Todesfälle zählten im Verlauf der Studie zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs). Es wurde die Anzahl und der Anteil von Todesfällen erfasst.

Patientenrelevanz: Die Mortalität ist ein in der VerFO definierter patientenrelevanter Endpunkt [2]. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt.

Die Vermeidung des Todes ist von unmittelbarer Patientenrelevanz. Die Feststellung des Todes der Patienten und Patientinnen ist eindeutig und kann nicht durch die Erhebung des Endpunktes verzerrt werden.

Morbidität

Schübe (Anzahl Patienten und Patientinnen mit Schüben (Schubfrequenz); Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit Schüben (in Woche 48 und Woche 96); Zeit bis zum ersten Schub; jährliche Schubrate)

Definition eines Schubes in der Studie EVOLVE-MS-1

- Neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die nicht in Verbindung mit Fieber oder einer Infektion stehen, mindestens 24 Stunden anhalten und eines der folgenden Merkmale haben:
 - Neue objektive neurologische Befunde, die nach Beurteilung durch den behandelnden Neurologen bzw. die behandelnde Neurologin funktionell mit den Befunden auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) (durchgeführt innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn) übereinstimmen und einen Anstieg von 0,5 im Gesamtscore gegenüber der vorherigen Visite aufzeigen.
 - Ein Anstieg von ≥ 2 in einem Funktionssystemscore (FS) Subscore mit Ausnahme von Blasenfunktions- und kognitiven Veränderungen.
 - Ein Anstieg von ≥ 1 in 2 FS Subscores mit Ausnahme von Blasenfunktions- und kognitiven Veränderungen.

Definition eines Schubes in der Studie DECIDE

Ein Schub wurde definiert als neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die nicht in Verbindung mit Fieber oder einer Infektion stehen, mindestens 24 Stunden anhalten und durch neu festgestellte objektive neurologische Befunde des unabhängig untersuchenden Neurologen bzw. die behandelnde Neurologin unterstützt werden. Der unabhängig untersuchende Neurologe bzw. die behandelnde Neurologin war für die neurologische Beurteilung von Befunden in der Studie zuständig, jedoch in keiner Weise an der klinischen Versorgung der Patienten und Patientinnen beteiligt.

Die Schubrate gibt an, wie viele Schübe bei dem jeweiligen Patienten bzw. der jeweiligen Patientin innerhalb eines Jahres aufgetreten sind (Schubrate = Anzahl Schübe / Jahr).

Patienten und Patientinnen, die während der Studienlaufzeit einen Schub erlitten haben, mussten sich beim pflegerischen oder ärztlichen Personal so schnell wie möglich, auf jeden Fall aber innerhalb von 48 Stunden nach dem Auftreten der Symptome melden. Ein standardisierter Fragebogen wurde ausgefüllt. Alle Schübe mussten aufgezeichnet werden. Die Studienprüfärzte und -ärztinnen wurden angewiesen, den Schub als unerwünschtes Ereignis zu dokumentieren, sobald ein MS-Schub vermutet wurde, selbst wenn die Protokolldefinition eines MS-Schubs nicht ausreichend erfüllt wurde. Wenn ein Schub von einem Patienten bzw. einer Patientin gemeldet wurde, wurde der Patient bzw. die Patientin vom behandelnden Neurologen bzw. der behandelnden Neurologin so schnell wie möglich und innerhalb von 72 Stunden nach dem Auftreten des potenziellen Schubs untersucht. Der für die neurologische Beurteilung der Befunde zuständige unabhängige Neurologe bzw. die unabhängige Neurologin untersuchte den betroffenen Patienten bzw. die betroffene Patientin ebenfalls ausführlich innerhalb von fünf Tagen nach Auftreten der Symptome und stellte den EDSS-Wert fest, um zu entscheiden, ob ein vermuteter protokolldefinierter Schub aufgetreten war. Dieser objektive Befund des unabhängig untersuchenden Neurologen bzw. der unabhängig untersuchenden Neurologin wurde dem behandelnden Neurologen bzw. der behandelnden Neurologin für die Beurteilung der Behandlung mittels Quelldaten übermittelt. Wenn der unabhängig untersuchende Neurologe bzw. die unabhängig untersuchende Neurologin die durch den behandelnden Neurologen bzw. durch die behandelnde Neurologin neu festgestellten objektiven neurologischen Befunde bestätigt hat, wurden alle Informationen an das INEC gesendet. Das INEC entschied dann, ob es sich um einen „per Protokoll“ definierten Schub handelt.

Nur per Protokoll definierte Schübe bis zum Ende der Behandlungsperiode, die vom INEC als solche bestätigt wurden, wurden in die primäre Analyse eingeschlossen. Neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die sich weniger als 30 Tage nach dem Auftreten eines Schubs (per Protokoll definiert) manifestierten, wurden als Auswirkungen des gleichen Schubs betrachtet.

Die Schübe, die nach dem Wechsel auf eine alternative Medikation aufgetreten sind, wurden aus der primären Analyse ausgeschlossen. Die Zeit der Patienten und Patientinnen in der Studie wurde nach dem Start der alternativen Medikation zensiert.

Aus medizinischer Sicht sind die Schubdefinitionen der beiden Studien als äquivalent zu betrachten.

Die genaue Definition eines Schubs in beiden Studien entspricht den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) bezüglich der Schubausswertung im Rahmen von Wirksamkeitsstudien [8]. Weiterhin entspricht die Definition eines Schubs in der Studie der Definition der spezifischen deutschen Leitlinie [9].

Erfasst wurden die Anzahl Patienten und Patientinnen mit Schüben (Schubfrequenz), der geschätzte Anteil an Patienten und Patientinnen mit Schüben (in Woche 48 und Woche 96), die Zeit bis zum ersten Schub sowie die jährliche Schubrate.

Patientenrelevanz: Das Verhindern bzw. Reduzieren der klinischen Krankheitsaktivität (Schübe und Krankheitsprogression) ist das entscheidende Therapieziel in der Behandlung der RRMS [10]. Schübe sind unvorhersehbare akute Episoden mit neurologischer Dysfunktion. Je nach Symptomatik geht ein solcher Schub mit einer starken Einschränkung in verschiedenen Bereichen einher, es können hierbei zusätzliche therapeutische Maßnahmen erforderlich sein (z. B. eine stationäre Behandlung oder eine Akuttherapie mit Kortikosteroiden). Auf derartige akute Episoden folgen Perioden mit klinischer Stabilität (Remissionsphase). Zusätzlich ist die Symptomatik eines Schubes nicht immer vollkommen reversibel und es kann zu einer Progression der Behinderung kommen. Innerhalb dieses Dossiers wurden Schübe als Anteil der Patienten und Patientinnen mit Schüben sowie als jährliche Schubrate ausgewertet. Diese Endpunkte bewerten die Veränderung des Gesundheitszustands und damit die Morbidität. Diese Art der Operationalisierung von Schüben wurde bereits in vorherigen Verfahren im Indikationsgebiet der MS vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [11-17].

EDSS und Behinderungsprogression

Der EDSS wird verwendet, um neurologische Defizite der MS zu erfassen. Der Gesamt-EDSS-Score wird über 2 Faktoren bestimmt, dem Geh- und dem FS-Score und umfasst einen Gesamtscore auf einer Skala von 0 (keine Behinderung) bis 10 (Tod).

In den Gesamtscore fließen 8 Subscores (FS Scores) ein, die die folgenden neurologischen Bereiche erfassen: Pyramidenbahn (motorische Funktionen); Kleinhirn; Hirnstamm; Sensorium; Blasen- und Mastdarmfunktionen; Sehfunktionen; zerebrale Funktionen und andere. Die FS-Scores werden auf einer Skala von (0) = geringe Beeinträchtigung bis (5) = hohe Beeinträchtigung bewertet, um den klinisch beobachteten Stand der Behinderung zu reflektieren. EDSS-Scores unter 4 werden alleinig durch den FS-Score bestimmt. Dafür werden die Gehfähigkeit sowie 8 weitere funktionelle Systeme (FS) bewertet. EDSS-Scores zwischen 5,0 und 9,5 werden sowohl durch den Geh- als auch den FS-Score bestimmt.

Beim EDSS-Score werden 2 Kategorien unterschieden, da eine nicht lineare Skala vorliegt:

- EDSS-Score von 1,0 bis 4,5 (Personen haben keine maßgebliche Einschränkung der Mobilität).
- EDSS-Score von 5,0 bis 9,5 (Verlust der Mobilität).

Auf Basis des EDSS-Scores kann die Behinderungsprogression erfasst werden. Dabei ist eine Behinderungsprogression definiert als:

- Anstieg des EDSS-Scores gegenüber einem Baseline-Wert von 0 Punkten um mindestens 1,5 Punkte
- Anstieg des EDSS-Scores gegenüber einem Baseline-Wert zwischen 1,0 und einschließlich 5,5 Punkten um mindestens 1,0 Punkt
- Anstieg des EDSS-Scores gegenüber einem Baseline-Wert von 6,0 Punkten um mindestens 0,5 Punkte

Es wird die Zeit betrachtet bis zum Einsetzen der bestätigten 12 Wochen bzw. 24 Wochen Behinderungsprogression und ist definiert als die Zeit von Baseline bis zur ersten Behinderungsprogression, welche zu der nächsten regulär geplanten Visite ≥ 12 Wochen bzw. ≥ 24 Wochen nach der ersten Behinderungsprogression bestätigt wird.

Es wurden die Veränderung zu Baseline im EDSS-Score (Total Score), die Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12 Wochen bzw. 24 Wochen Behinderungsprogression sowie der geschätzte Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer 12 Wochen-Behinderungsprogression und einer 24 Wochen-Behinderungsprogression erfasst.

Patientenrelevanz: Der Grad der Behinderung ist für Patienten und Patientinnen direkt patientenrelevant, da dieser den Gesundheitszustand und damit die Morbidität bewertet. Für die Erfassung des Grades der Behinderung wurde der EDSS als Messinstrument herangezogen. Der EDSS ist ein etabliertes und validiertes Messinstrument zur Erfassung von neurologischen Einschränkungen und Behinderungen, welches 1983 entwickelt wurde [18; 19] und ist weltweit der Goldstandard bei MS zur Messung der Behinderungsprogression. In der aktuellen Leitlinie der European Medicines Agency (EMA) bezüglich klinischer Untersuchungen von medizinischen Produkten für die Behandlung von MS wird der EDSS als einzig verfügbares validiertes Messinstrument zur Erfassung der Behinderungsprogression empfohlen [8]. Das Ausmaß der Einschränkungen eines Patienten bzw. einer Patientin wird direkt durch den Grad der Behinderung reflektiert. Da es in den Remissionsphasen zwischen den Schüben zu subklinisch irreversiblen Gewebeschäden kommen kann, ist es wichtig, die Änderung des Ausmaßes der Behinderung über den Verlauf der Studie zu erfassen, auch wenn die Behinderung als Teil der Schubsymptomatik nicht dauerhaft bestehen muss.

Der EDSS-Score und die Erfassung der Behinderungsprogression gelten als patientenrelevant und wurden in mehreren Nutzenbewertungsverfahren anerkannt [11-17].

T25-FW

Der Timed 25-Foot Walk (T25-FW) ist ein verlässlicher quantitativer Test zur Erfassung der Funktion der unteren Extremitäten durch Zeitmessung des Gehens einer kurzen Strecke (25 Fuß bzw. 7,6 m). Der Patient bzw. die Patientin wird zu einem klar markierten Startpunkt der markierten 7,6 m langen Strecke geleitet und die Zeit erfasst, die benötigt wird die Strecke so schnell, jedoch auch so sicher, wie möglich zu laufen. Dem Patienten bzw. der Patientin ist es erlaubt hierbei – nach Bedarf – Hilfsmittel (z. B. Krücken/Gehstützen, Rollatoren) zu benutzen.

Es wurde die Veränderung zu Baseline im T25-FW erfasst.

Patientenrelevanz:

Eine weitere Möglichkeit der Erfassung der Behinderungsprogression kann über die direkte Messung der Gehfähigkeit erfolgen. Der Verlust der Gehfähigkeit gehört zu den einschneidendsten Ereignissen bei MS und ist auch für Außenstehende ein deutlich sichtbares Merkmal einer Progression.

Der T25-FW ist prinzipiell ein Teil der Originalversion des kombinierten Messinstruments Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). Der MSFC wurde in vielen klinischen Studien verwendet, jedoch aufgrund seiner Darstellung in Form eines Z-Scores, der für die Interpretation der Ergebnisse nicht intuitiv ist und der Abhängigkeit von einer Referenzpopulation für die Z-Score-Berechnung kritisiert wurde, nicht angewendet [20].

Der T25-FW ist das am besten charakterisierte objektive Maß für eine Gehbehinderung [21]. Der Test liefert eine gute Reliabilität und Genauigkeit über kurze und lange Zeiträume, Inhalts- und Konstruktvalidität sowie Reaktivität und klinische Aussagekraft von Veränderungen in seinem Score [20; 21].

Der Erhalt der Gehfähigkeit und die Fähigkeit, bestimmte Strecken selbstständig zurücklegen zu können, ist von unmittelbarer Patientenrelevanz.

EQ-5D 5L VAS

Der Euroqol Group Health Outcome Measure (5 Level) (EQ-5D 5L) ist ein validierter und etablierter Fragebogen, um den Gesundheitszustand eines Patienten bzw. einer Patientin indikationsübergreifend zu erfassen.

Der Fragebogen beinhaltet zwei Komponenten: die visuelle Analogskala (VAS) und den EQ-5D Index Score. Unter Bezugnahme auf weitere Nutzenbewertungen des IQWiG wird nur die VAS als patientenrelevanter Endpunkt definiert und in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt [22; 23].

Die VAS stellt das selbstberichtete Wohlbefinden der Patienten bzw. der Patientin zwischen 0 („schlecht“) und 100 („hervorragend“) auf einer vertikalen 20 cm langen Analogskala dar.

Es wurde die Anzahl und der Anteil an Patienten und Patientinnen erfasst, die eine Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 10 oder 15 Punkten erreichten, zudem wurde die Zeit bis zum Erreichen einer Verbesserung oder Verschlechterung um 10 oder 15 Punkte analysiert. Des Weiteren wurde die Veränderung zu Baseline auf der EQ-5D 5L VAS berechnet.

Patientenrelevanz:

Der EQ-5D 5L ist ein etablierter Fragebogen, um den Gesundheitszustand eines Patienten bzw. einer Patientin indikationsübergreifend zu erfassen und ist für die deutsche Bevölkerung validiert [24; 25].

Die VAS bildet hierbei eine unmittelbar aggregierte Abbildung des Wohlbefindens des Patienten bzw. der Patientin in seiner Gesamtheit ab und wird somit als patientenrelevanter Morbiditätsparameter dargestellt.

Der Gesundheitszustand ist gemäß IQWiG-Methodik [5] und Verfahrensordnung des G-BA [2] als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-12

Der Short Form Health Survey-12 (SF-12) ist ein generischer QoL Fragebogen der auf dem Short Form Health Survey-36 (SF-36) Gesundheitsfragebogen basiert. Der SF-12 wird in der Version 2 (SF-12v2) eingesetzt. Bestandteil des SF-12 sind 2 Indizien gesundheitsrelevanter QoL:

- SF-12 Physical Component Summary (PCS)
 - Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (1 Item)
 - Physische Funktionsfähigkeit (2 Items)
 - Physisch-bedingte Rollenfunktion (2 Items)
 - Körperliche Schmerzen (1 Item)
 - Vitalität (1 Item)
- SF-12 Mental Component Summary (MCS)
 - Mentale Gesundheit (2 Items)
 - Emotional-bedingte Rollenfunktion (2 Items)
 - Soziale Funktionsfähigkeit (1 Item)

Der SF-12 PCS und der SF-12 MCS werden über die transformierten Scores von 12 Fragen berechnet und reicht von 0 bis 100 (MW = 50, SD = 10 innerhalb der US amerikanischen Allgemeinbevölkerung). Der Wert 0 entspricht hierbei dem niedrigsten gemessenen Gesundheitslevel und der Wert 100 entspricht dem höchsten Gesundheitslevel auf der Skala.

Es wurde sowohl für den SF-12 PCS als auch den SF-12 MCS, die Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 Punkten erfasst, sowie die Zeit bis zum Erreichen einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 Punkten. Zudem wurde die Veränderung zu Baseline berechnet.

Patientenrelevanz:

Neben der Erfassung von Morbiditätsparametern gehören Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu den patientenrelevanten Endpunkten. Innerhalb der Studie EVOLVE-MS-1 wurde der auf dem etablierten und validen SF-36 Fragebogen basierende SF-12 Fragebogen verwendet. Wie der SF-36 ist auch der SF-12 ohne Indikationsbezug und somit als generisch anzusehen. Der SF-12 wird in der Version 2 (SF-12v2) eingesetzt. Mit Hilfe des SF-12 werden etwa 90 % der Varianz des SF-36 erfasst [26], womit der SF-12 eine vergleichbare Patientenrelevanz aufweist.

Sicherheit (UE; SUE; Therapieabbrüche aufgrund von UE; AESI)

Zu den UE zählten jegliche unerwünschte Ereignisse, die während der Studie neu auftraten oder sich verschlechterten, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Einnahme des Studienmedikaments bestand.

Alle erfassten UE in der Studie EVOLVE-MS-1 wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 20.1 kodiert. In der Studie DECIDE wurden diese nach MedDRA Version 16.1 kodiert.

Es wurden zudem alle Therapieabbrüche aufgrund von UE, SUE, sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI) erfasst.

Patientenrelevanz:

Sicherheitsparameter wie UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie AESI haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand eines Patienten bzw. einer Patientin und sind damit unmittelbar patientenrelevant.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Für den Wirkstoff DRF wurde die Studie EVOLVE-MS-1 identifiziert.

Für die Durchführung eines gematchten indirekten Vergleiches wurden die Studien DECIDE und ADVANCE aus den Jahren 2010 bzw. 2009 im 4. Schritt identifiziert und die Studie DECIDE eingeschlossen, von einer metaanalytischen Zusammenfassung der beiden Studien wird aus medizinischer und pharmakologischer Sicht abgesehen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.5).

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Für die patientenrelevanten Endpunkte waren keine Sensitivitätsanalysen im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie EVOLVE-MS-1 prädefiniert, es wurden keine Sensitivitätsanalysen post-hoc durchgeführt. Die im SAP prädefinierte Sensitivitätsanalyse bezüglich des Endpunkts der Gadolinium-Enhancing (GdE)-Läsionen wird innerhalb dieser Nutzenbewertung nicht dargestellt, da es sich bei dem Endpunkt der GdE-Läsionen (Magnetresonanztomographie [MRT] Endpunkt) nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt im Sinne des G-BA handelt.

Auf Basis der Studie EVOLVE-MS-1 und DECIDE wird ein gematchter indirekter Vergleich mit einer Propensity Score Matching Methode durchgeführt. Dafür werden im Abschnitt 4.2.5.6 die durchgeführten Sensitivitätsanalysen beschrieben.

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.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren. Als Grundlage hierfür dient ein Interaktionstest, mit dem untersucht wird, inwieweit sich der wahre Therapieeffekt zwischen den Subgruppen unterscheidet.

Folgende Subpopulationen wurden im SAP der Studie EVOLVE-MS-1 vordefiniert:

- Einfluss der Niere: Normal (≥ 90 ml/min/1,73 m²); Mild ($60 \leq - < 90$ ml/min/1,73 m²); Moderat – Schwer (< 60 ml/min/1,73 m²)
- Alter: < 55 Jahre zu Baseline; ≥ 55 Jahre zu Baseline

Es handelt sich hierbei jedoch nicht um Subgruppenanalysen im Sinne des G-BA. Es ist nicht möglich auf Basis einer einarmigen nicht-kontrollierten Studie wie der EVOLVE-MS-1 Interaktionstests durchzuführen und somit zwischen einem Effekt durch einen prognostischen, therapieunabhängigen, Faktor und einer potenziellen Effektmodifikation zu unterscheiden.

Es wird somit auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen für die Studie EVOLVE-MS-1 verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche (Hauptanalyse: gematchter indirekter Vergleich)

Zurzeit sind internationale 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 Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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 ist¹².

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, Lüthmann D, Boukhemair 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.*
- *Genauere 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.*

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von DRF zur Behandlung von Erwachsenen mit RRMS im Vergleich zur zVT IFN β -1a.

Aufgrund des einarmigen Designs der 96-wöchigen Phase-3-Studie EVOLVE-MS-1 liegt weder direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zVT IFN β -1a vor, noch besteht die Möglichkeit, einen indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator herzustellen. Um dennoch Evidenz vorzulegen, wird als beste verfügbare Evidenz ein gematchter indirekter Vergleich auf Basis patientenindividueller Daten durchgeführt. Dazu wurden im 3. Schritt mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche Studien gesucht, die patientenindividuelle Daten enthalten, die sich für einen gematchten indirekten Vergleich auf Basis eines Propensity Score Matching (PSM) eignen.

Die im dritten Schritt durchgeführte Recherche wird in Abschnitt 4.2.2.3, Abschnitt 4.3.2.3.1.2.2, Abschnitt 4.3.2.3.1.3.2 und Abschnitt 4.3.2.3.1.4.2 sowie den entsprechenden Anhängen einschließlich der Recherchekriterien beschrieben und dokumentiert. Das Ergebnis dieser Recherche hat gezeigt, dass keine Studie mit vorliegenden patientenindividuellen Daten identifiziert werden konnte, um einen gematchten indirekten Vergleich gegenüber der gewählten zVT IFN β -1a umzusetzen. Deshalb wurde in einem 4. Schritt geprüft, ob Biogen über Studien mit der zVT verfügt, dessen patientenindividuelle Daten für ein PSM geeignet sind. Es wurde die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie DECIDE identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclizumab als Monotherapie im Vergleich zu IFN β -1a bei Patienten und Patientinnen mit RRMS untersucht hat (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.5).

Der Vorteil der Anwendung der PSM-Methode ist, dass eine Bildung von Personenpaaren mit sehr ähnlichen Propensity Scores vorgenommen werden kann (ein sogenanntes Matching) und dass im Vergleich zu einer direkten Adjustierung deutlich mehr mögliche Confounder in die Analyse einbezogen werden können [27].

Biogen hat sich daher entschieden, einen gematchten indirekten Vergleich auf Basis eines PSM zwischen der Studie EVOLVE-MS-1 und dem Interferon-Therapiearm der Studie DECIDE durchzuführen.

Eine genaue Beschreibung des Studiendesign der Studie DECIDE erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.1. Das CONSORT der Studie DECIDE ist im Anhang 4-E dargestellt.

Methodik des gematchten indirekten Vergleiches (Propensity Score Matching)

Der gematchte indirekte Vergleich wird für die in Tabelle 4-57 aufgeführten Endpunkte durchgeführt. Die Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte ist ergänzend zur Studie EVOLVE-MS-1 und Studie DECIDE im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Das PSM wird mit einem 1:1 Greedy Matching ohne Ersetzung und einem Caliper-Wert von 0,2 der gepoolten Standardabweichung des Logit des Propensity Scores durchgeführt. Eine logistische Regression wird verwendet, um die Propensity Scores durch Modellierung der Wahrscheinlichkeit, DRF zu erhalten, zu schätzen.

Das Ziel des PSM ist eine möglichst große Vergleichbarkeit zwischen der Population der Studie EVOLVE-MS-1 und der Population des IFN β -1a-Studienarms der Studie DECIDE zu gewährleisten und somit verzerrende Effekte durch fehlende Randomisierung zu reduzieren. Der Propensity Score wird unter Berücksichtigung von Confoundern gebildet. Bei der Auswahl des Modells zur Bestimmung des Propensity Scores, der Schätzung der Therapieeffekte mithilfe des Propensity Scores und der Interpretation der Daten sind verschiedene Punkte zu beachten, die im Nachfolgenden diskutiert werden.

1. Positivität: Voraussetzung für einen Vergleich zweier Populationen mithilfe eines Propensity Scores ist zunächst, dass die Patienten und Patientinnen beider Gruppen theoretisch für beide interessierenden Therapien (neuer Wirkstoff bzw. Vergleichstherapie) infrage kommen.
 - Derzeit gibt es keine Möglichkeit die MS zu heilen. Das Behandlungsziel in der MS-Therapie ist daher, soweit möglich, die bestmögliche Freiheit von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität, Freiheit von Krankheitsprogression und Schüben sowie Stabilisierung des Verlaufs der Erkrankung, um die Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patienten und Patientinnen so gut wie möglich zu erhalten. Dabei ist es wichtig eine frühzeitige Therapie einzuleiten, um irreversible Schäden zu vermeiden [28]. Für beide Patientenpopulationen aus der Studie EVOLVE-MS-1 und der Studie DECIDE besteht daher ein großer therapeutischer Bedarf. Nach aktueller S2k-Leitlinienempfehlung sollen alle MS-Patienten und Patientinnen mit Immuntherapeutika behandelt werden, die an die Aktivität der Erkrankung angepasst werden sollen („Treat to target“) [10]. In der Leitlinienempfehlung werden in der Wirksamkeitskategorie 1 die Wirkstoffe Interferon- β , DMF, Glatirameracetat (GA) und Teriflunomid genannt. DRF stellt eine weitere orale Therapieoption der Wirksamkeitskategorie 1 zur Behandlung der RRMS dar, mit einer zu DMF vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit bei optimierter Verträglichkeit, sodass bei Bedarf an einem DMT der Wirksamkeitskategorie 1 sowohl DRF wie auch IFN β -1a infrage kommen.
 - Die Patientenpopulationen der Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE müssen vergleichbar sein. Folgende abweichende Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden überprüft:
 - RRMS Diagnose: In der Studie EVOLVE-MS-1 wurden die McDonald Kriterien von 2010 verwendet, um die RRMS zu diagnostizieren. Da die Studie DECIDE zum Zeitpunkt der Aktualisierung bereits durchgeführt wurde, wurden in dieser Studie die McDonald Kriterien von 2005 verwendet. Die Revision der Diagnosekriterien dient der Vereinfachung und soll somit eine schnellere bzw. frühere Diagnose der MS ermöglichen. Patienten und Patientinnen, bei denen mittels der McDonald-Kriterien von 2005 eine MS diagnostiziert wurde, erfüllen auch die vereinfachten Kriterien von 2010. Aus medizinischer Sicht

besitzen somit sowohl die Patienten in der Studie EVOLVE-MS-1 als auch in der Studie DECIDE eine gesicherte, vergleichbare RRMS Diagnose.

- EDSS Score: In den Einschlusskriterien der Studie EVOLVE-MS-1 war ein EDSS Score bis 6 erlaubt. In der Studie DECIDE lag die Grenze bei einem EDSS Score von 5, sodass in die Studie EVOLVE-MS-1 defizitärere MS-Patienten und Patientinnen eingeschlossen werden konnten. Für die Durchführung des PSM wird dieses allerdings durch die Berücksichtigung des EDSS Score als Confounder nivelliert, sodass die Populationen anhand des EDSS Score vergleichbar bleiben.
- Ausschlusskriterium schwere Depression: In der Studie DECIDE wurden explizit Patienten und Patientinnen ausgeschlossen, die an einer schweren Depression und / oder Suizidgedanken leiden. In der Studie EVOLVE-MS-1 wurden ebenfalls Patienten und Patientinnen mit Suizidgedanken ausgeschlossen. Bei 0,3 % der Patienten und Patientinnen in der EVOLVE-MS-1 Studie traten innerhalb der Studie schwere Depressionen als unerwünschtes Ereignis auf, Suizidgedanken bei 0,2 % der Patienten und Patientinnen. Aufgrund des geringen Patientenanteils, ist nicht davon auszugehen, dass die EVOLVE-MS-1-Studienpopulation nicht insgesamt auch mit IFN behandelt hätte werden können bzw. in DECIDE eine für die Vergleichbarkeit relevante Unterrepräsentation von Patienten und Patientinnen mit schwerer Depression und / oder Suizidgedanken vorlag.

Die Krankheitsaktivität durfte in beiden Studien nicht fortgeschritten sein gemessen anhand der letzten Schubaktivität. In den Ausschlusskriterien von beiden Studien wurden weitere medizinische und klinische Kriterien festgelegt, die zum Ausschluss der Patienten und Patientinnen führte. Diese sind miteinander vergleichbar. Auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien sind die Populationen der Studie EVOLVE-MS-1 und DECIDE miteinander vergleichbar. Eine detaillierte Beschreibung der jeweiligen Patientencharakteristika erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.1.

- Zur Bewertung der Positivität erfolgt außerdem eine Bewertung der Kontraindikationen, der jeweiligen Therapie, die in Frage kommen:
 - DRF-Kontraindikation – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder eine vermutete oder bestätigte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML).
 - IFN β -1a-Kontraindikation – Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes IFN β -1a oder wenn Patienten und Patientinnen an einer an schweren Depression erkrankt sind und / oder Suizidgedanken haben.

Das Auftreten einer PML ist weder in der Studie EVOLVE-MS-1 noch DECIDE aufgetreten. Die Kontraindikation der schweren Depression und / oder Suizidgedanken wurde bereits im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien diskutiert. Die seltenen Ereignisse dieser Kontraindikation in den Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE lassen den Rückschluss zu, dass die Patienten und Patientinnen beider Gruppen trotzdem für die jeweils andere Therapie in Frage gekommen wären.

Patienten und Patientinnen aus DECIDE (IFN β -1a-Arm) und EVOLVE-MS-1 (DRF-Arm) kommen damit für beide DRF und IFN in Frage. Das Kriterium der Positivität ist somit gegeben.

2. **Überlappung:** Als weitere Voraussetzung muss eine Überlappung (gemessen am Propensity Score) zwischen der Population, die die eine Therapie erhalten hat (z. B. neuer Wirkstoff), und der Population, die die andere Therapie erhalten hat (Vergleichstherapie), bestehen. Ausreichende Überlappung bedeutet, dass sich die Verteilung der Patienten und Patientinnen auf die verschiedenen Propensity Scores ähneln muss.
 - In Abbildung 4-1 und Abbildung 4-2 werden die geschätzten Dichtefunktionen der Propensity Scores der beiden Behandlungsarme vor und nach dem Matching für die Safety-Population dargestellt. Mit einer Überlappung von 86,7 % ist eine gute Überlappung für beide Populationen nach dem Matching gegeben.

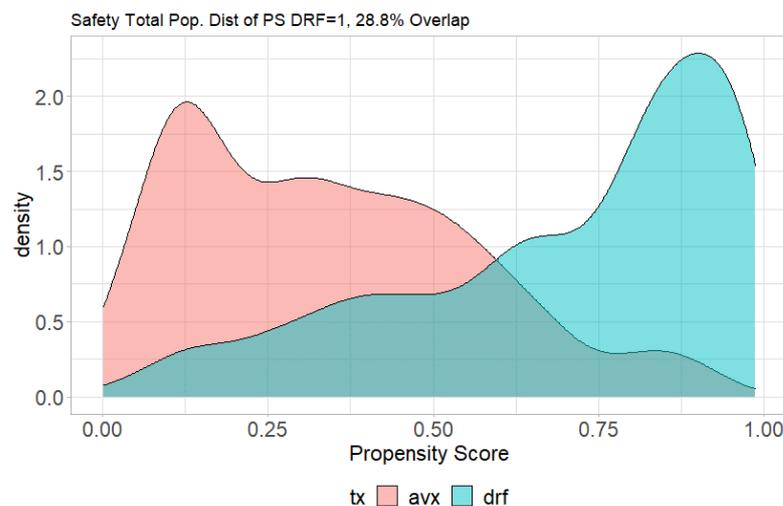


Abbildung 4-1: Überlappung der Patientenpopulationen vor dem Matching

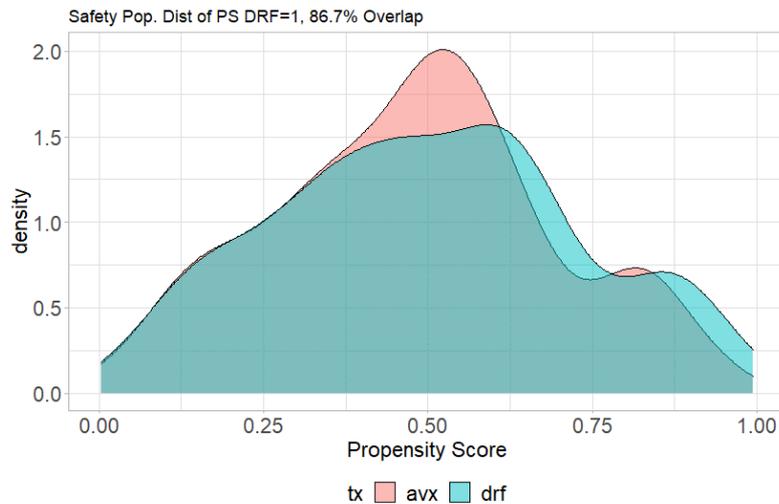


Abbildung 4-2: Überlappung der Patientenpopulationen nach dem Matching

3. Balanciertheit: Außerdem müssen sich die Behandlungsgruppen bezüglich wichtiger Confounder (z. B. Alter, Schweregrad der Erkrankung) nicht relevant unterscheiden.
 - Durch die Anwendung der PSM Methode für den gematchten indirekten Vergleich konnte eine gute Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden. Die für den gematchten indirekten Vergleich verwendete Patientenpopulation wird in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.2 dargestellt. Dort wird neben der deskriptiven Darstellung der Baseline-Charakteristika vor und nach dem Matching in beiden Armen als Maß für die Balanciertheit die Standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) angegeben. Mit SMD von durchgängig $< 0,1$ ist die Balanciertheit bezüglich der identifizierten und im PSM verwendeten Confounder gegeben [29]. Daher ist von einer Balanciertheit des durchgeführten gemachten indirekten Vergleiches auszugehen.

Confounder-Auswahl für PSM-Methode

Für die Durchführung der PSM-Methode müssen Confounder als Faktoren, die sowohl mit der Behandlung als auch mit Endpunkten in Beziehung stehen und somit einen Behandlungseffekt verfälschen könnten, berücksichtigt werden.

Zur systematischen Identifikation von Confoundern wurde folgendermaßen vorgegangen:

1. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Karim *et al.* aus dem Jahr 2020 wurde die Anwendung und Qualität von Propensity Score Methoden im Bereich der MS untersucht. Dafür wurden Kriterien festgelegt (vergleichende Wirksamkeitsstudien zu krankheitsmodifizierenden Therapien und Anwendung einer Propensity Score Methode) und PubMed als Datenbank (Analysezeitraum Januar 2013 bis Dezember 2018) verwendet. Es wurden 64 Artikel identifiziert, von denen nach einem Titel und Abstract Screening 39 vergleichende Studien in die Übersichtsarbeit eingeschlossen wurden. Alle Studien benennen Confounder, die für das PSM-Modell verwendet [30]. Da die durchgeführte Recherche in der systematischen Übersichtsarbeit von Karim *et*

al. [30] auf den Suchzeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2018 eingeschränkt war, wurde eine ergänzende Update-Recherche auf Basis der Suchstrategie von Karim *et al.* durchgeführt (siehe Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9).

Tabelle 4-8: Suchstrategie für ergänzende Recherche zu Confoundern (Recherche am 17.06.2021)

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	17.06.2021	
Zeitsegment	Ab 01.12.2018	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"propensity score" AND "multiple sclerosis"	73

Tabelle 4-9: Aktualisierte Recherche zu Confoundern vom 08.12.2021

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	08.12.2021	
Zeitsegment	Ab 18.06.2021	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"propensity score" AND "multiple sclerosis"	23

Die Literaturrecherche in der bibliographischen Datenbank lieferte insgesamt 86 Treffer (Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9). Die Durchsicht der Titel und Abstracts reduzierte die Anzahl der Treffer auf 27. Diese Publikationen wurden anhand ihres Volltextes individuell durchgesehen. Dabei wurden 3 weitere Publikationen ausgeschlossen. Abbildung 4-3 illustriert die systematische Update-Recherche.

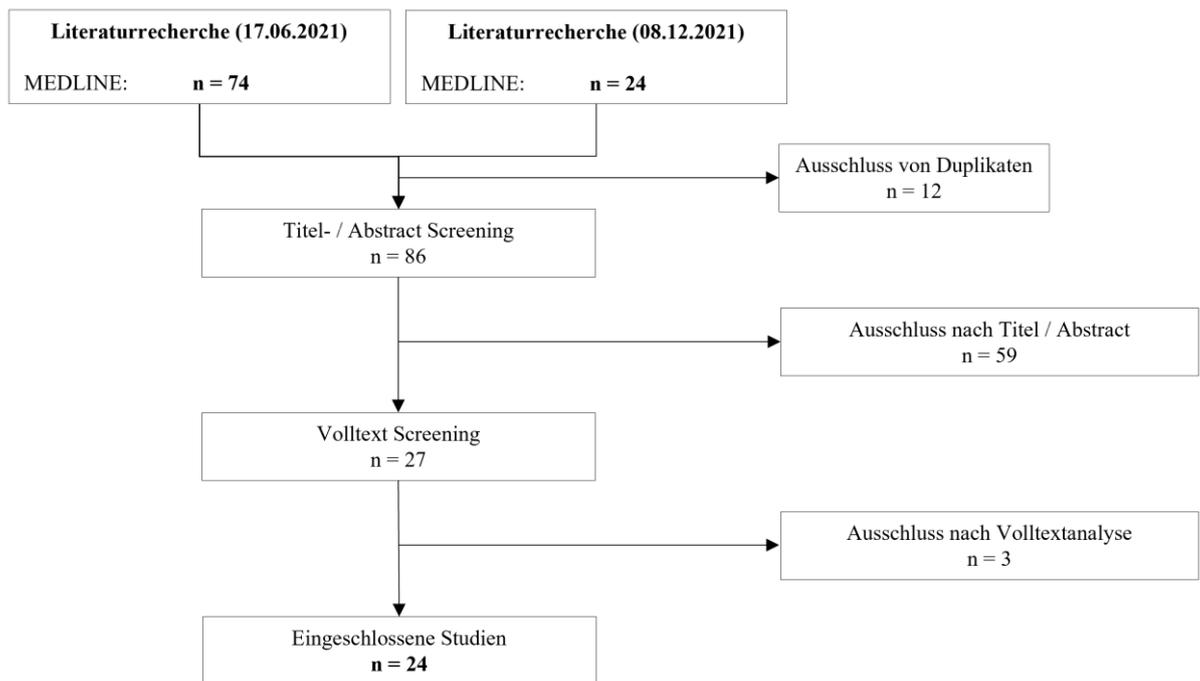


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der systematischen Recherche zu Confoundern

Die in Karim *et al.* [30] identifizierten Confounder wurden anhand der 24 eingeschlossenen Publikationen bestätigt [31] und werden zusammenfassend in Tabelle 4-10 dargestellt.

2. Ein weiterer Ansatz zur Identifikation von Confoundern war eine Analyse aller bisher dargestellten und durchgeführten Subgruppen-Analysen in Nutzenbewertungsverfahren des G-BA im Indikationsgebiet der MS (2011 bis 2021) [32]. Subgruppenanalysen untersuchen potenzielle Effektmodifikatoren, das heißt klinische Faktoren, die die Effekte beeinflussen können, die ebenfalls als Confounder angesehen werden können. Für diese Analyse wurden eine Suche auf der Homepage von G-BA nach AMNOG-Verfahren im Anwendungsgebiet MS durchgeführt. Die am häufigsten verwendeten Subgruppen werden in Tabelle 4-10 dargestellt.
3. Zusätzlich liefert das IQWiG in seinem Berichtsplan zu „Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose“ Subgruppenmerkmale, die als mögliche Effektmodifikatoren im MS-Bereich untersucht werden sollten [33]. Es ist anzumerken, dass dieser Berichtsplan explizit für Patienten und Patientinnen mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose erstellt wurde und nicht für DRF zutreffend ist, es wird jedoch davon ausgegangen, dass die definierten Subgruppenanalysen unabhängig von der Krankheitsaktivität sind (siehe Tabelle 4-10).
4. In einem letzten Schritt wurde die getroffene Auswahl durch medizinisch-klinische Expertise beurteilt: Die Verwendung der beschriebenen Confounder wurde in einer von

der Biogen GmbH beauftragten Stellungnahme von Prof. Dr. Stefan Braune (u. a. Head of Real World Data Management NeuroTransData) bestätigt [34].

In Tabelle 4-10 wird zusammenfassend die vorliegende Evidenz zu Confoundern dargestellt.

Tabelle 4-10: Übersicht identifizierte Confounder in MS

Evidenzbasis		
Karim et al. (2020) [30] als Hauptpublikation sowie ergänzende Recherche	Subgruppen-Analyse MS-Nutzenbewertungsverfahren [35]	IQWiG Berichtsplan [33]
<i>Am häufigsten verwendete Confounder</i>	<i>Durchgeführte Subgruppenanalysen</i>	<i>Vorgeschlagene Subgruppenmerkmale</i>
Geschlecht	Geschlecht	Geschlecht
Alter	Alter	Alter
Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten (vor Baseline)	Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten (vor Studienbeginn/Screening)	---
EDSS Score zu Baseline	EDSS-bezogene Subgruppen	Schweregrad der Erkrankung (anhand des EDSS-Status)
Vorbehandlung zu Baseline	Vorbehandlung zu Baseline	---
MRT basierte Messungen (Gadolinium-anreichernde Läsionen)	MRT basierte Messungen (Gadolinium-anreichernde Läsionen & unter Berücksichtigung der Schubaktivität)	---
Zeit seit MS-Diagnose	---	---
---	Region/Zentrum/Land	geographische Region
---	Subtyp der MS (Hochaktive MS, RRMS, SPMS)	Definition hochaktiver Erkrankung (ausschließlich klinisch vs. klinisch mit MRT-Aktivität vs. ausschließlich MRT basiert)
---	McDonald-Kriterien	---
---	Gewicht	---
---	Pubertätsstatus	---
---	Ethnie /Abstammung	---
---	Erkrankungsverlauf (MS Status Scale)	---

EDSS: Expanded Disability Status Scale; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis); SPMS: sekundär progrediente Multiple Sklerose

Auf Basis der identifizierten Confounder wurden die folgenden Confounder im Modell des PSM berücksichtigt:

- Geschlecht
- Alter
- Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten
- EDSS Score zu Baseline
- Vorbehandlung zu Baseline
- MRT basierte Messungen (Anzahl an Gadolinium-anreichernden Läsionen und T2-Volumen)
- Zeit seit MS Diagnose
- Region

Das Hauptmanifestationsalter einer MS liegt um das 30. Lebensjahr, wobei Frauen 2- bis 3-mal häufiger betroffen sind als Männer. Frauen zeigen mehr entzündliche Läsionen (Gadolinium anreichernde Läsionen) und Schübe auf als Männer [9; 36], weshalb sowohl das Alter als auch das Geschlecht als Confounder berücksichtigt werden müssen.

Bei jedem Schub besteht das Risiko einer inkompletten Rückbildung der Symptomatik und damit einer Zunahme der Behinderung, die anhand des EDSS gemessen wird. Nach einem schweren Schub steigt bei 60,1 % der Patienten und Patientinnen der EDSS-Score um 1,0 Punkte [37]. Die Krankheitsprogression verläuft bei RRMS ab einem bestimmten Grad der Behinderung (> 3 EDSS) vergleichbar rasch, was auf die Dominanz der neurodegenerativen Mechanismen zurückgeführt wird [38]. Das relative Risiko, einen EDSS-Wert von 4 zu erreichen (d. h. eine bedeutende Erkrankungsprogression), wird um 7,4 % gesteigert mit jedem Jahr, um das die Initiierung der verlaufsmodifizierenden Therapie nach Beginn der Erkrankung verzögert wurde, wie eine Studie aus dem Jahr 2017 zeigt [39]. Daher müssen als weitere Confounder die Zeit seit der MS-Diagnose, die Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten sowie der EDSS berücksichtigt werden.

Die Anzahl an Gadolinium-anreichernden Läsionen und das T2-Volumen werden zur MS-Diagnostik, Verlaufsbeobachtung und Therapieentscheidung bei der RRMS herangezogen, weshalb diese in das PSM-Modell einfließen müssen [9; 36].

Innerhalb von 10 bis 15 Jahren geht der Krankheitsverlauf bei einem bedeutenden Anteil der RRMS-Patienten und -Patientinnen in eine SPMS über [40]. Durch eine frühzeitige effiziente Therapie kann dies verzögert werden [41], weshalb die Vortherapie mit DMT ebenfalls als Confounder angewendet werden muss.

Die Analyse der Subgruppen-Auswertungen in MS-AMNOG Verfahren hat gezeigt, dass ein Einfluss der geographischen Region als Confounder berücksichtigt werden sollte aufgrund von unterschiedlichen wirtschaftlichen, kulturellen und sozialen Aspekten sowie unterschiedlichen Gesundheitssystemen. Da der Confounder Region berücksichtigt wird, wird der Confounder Ethnie und Gewicht nicht individuell berücksichtigt, da sich dies im Confounder Region widerspiegelt.

Die Berücksichtigung der Krankheitsaktivität (hochaktive Verlaufsform und / oder andere Formen der MS wie SPMS) wurden nicht vorgenommen, da sich die eingeschlossenen Ursprungspopulationen in den Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE sowie die Zielpopulation nur auf RRMS beziehen und daher die genannten weiteren Verlaufsformen nicht inkludiert. Die Diagnose der RRMS ist als gesichert anzunehmen, weshalb der Confounder McDonald-Kriterien nicht gesondert verwendet wurde. Da die Studien ebenso nur erwachsene Patienten und Patientinnen eingeschlossen haben, muss eine Berücksichtigung des Pubertätsstatus nicht erfolgen.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt „Schübe“ wurden in Ergänzung zur PSM Methode zwei weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

1. Vergleich ohne Confounder-Adjustierung

Für den „naiven“ Vergleich, d. h. ohne Confounder-Adjustierung zwischen den beiden Armen aus der Studie EVOLVE-MS-1 und DECIDE für den Endpunkt „Schübe“ wurden die folgenden Modelle verwendet:

- Anzahl und Anteil Patienten und Patientinnen mit Schüben (Schubfrequenz): deskriptive Darstellung
- Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit Schüben (in Woche 48 und Woche 96): nicht adjustiertes verallgemeinertes log-binomiales lineares Modell
- Zeit bis zum ersten Schub: nicht adjustiertes Cox-Regressionsmodell
- Jährliche Schubrate: nicht adjustiertes verallgemeinertes negativ-binomiales lineares Modell mit Offset Nachbeobachtungszeit

Confounder waren nicht Teil der Modelle.

2. Multivariates Regressionsmodell mit Confounder-Adjustierung

Es wurden dieselben Modelle wie für den naiven Vergleich verwendet, allerdings mit Adjustierung nach sämtlichen beschriebenen Confoundern.

Datenschnitt für gematchten indirekten Vergleich

Die Studiendauer der Studie EVOLVE-MS-1 und DECIDE unterscheiden sich, wie unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.1.1 und Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.1 dargestellt, durch eine längere Laufzeit der Studie DECIDE. Für den gematchten indirekten Vergleich wird der Vergleich bis zum letzten erhobenen gemeinsamen Zeitpunkt Woche 96 stattfinden. Diese Dauer ist für MS-Studien akzeptabel.

Programmcode und Software

Für die Berechnung des gematchten indirekten Vergleiches wurde die Software SAS Version 9.4_M6 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) mit dem dazugehörigen SAS-Modul „proc psmatch“ Version 15.1 verwendet. Der entsprechende Programmcode ist in Modul 5 hinterlegt.

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 4-11: 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
ALK8700-302 (EVOLVE-MS-2)	ja*	ja	abgeschlossen	5 Wochen Letzte Visite: 27.06.2019	<ul style="list-style-type: none"> • 462 mg DRF BID • 240 mg DMF BID
BID: <i>Bis In Die</i> (zweimal täglich); DMF: Dimethylfumarat; DRF: Diroximelfumarat * DRF Phase-3 Studie, die zur Zulassung von DRF verwendet wurde					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 Information hat den Stand vom 12.10.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ALK8700-302 (EVOLVE-MS-2)	A6 Studiendauer

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie

viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

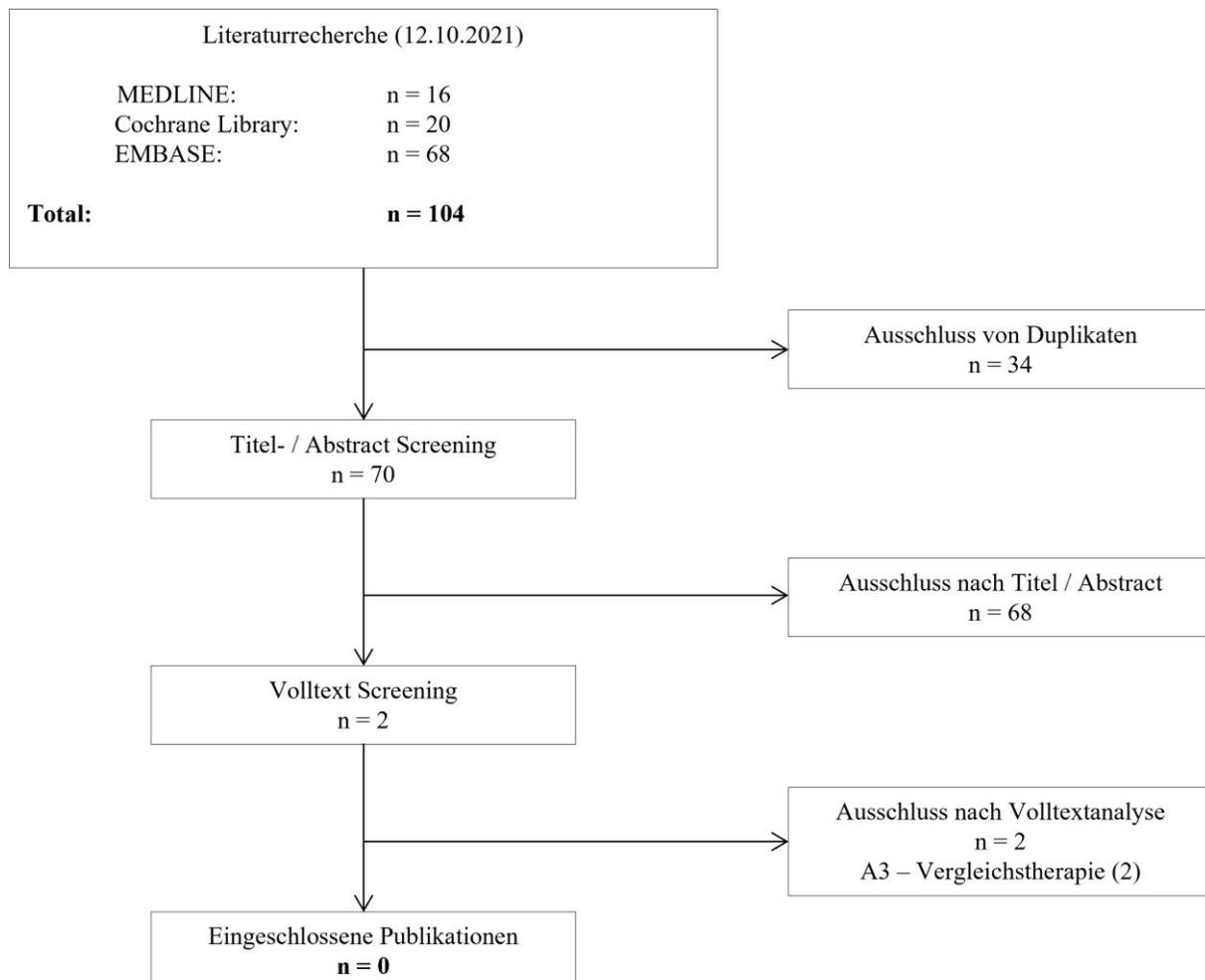


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT ergab insgesamt 104 Treffer. Nach Ausschluss von 34 Dubletten wurden die verbliebenen 70 Treffer von 2 Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung nach Relevanz selektiert. Nach erfolgtem Screening der Titel- und – sofern vorhanden – Abstracts wurden 68 Treffer ausgeschlossen. Es wurden 2 Treffer im Volltext gesichtet und letztlich keine Publikation als relevant eingeschlossen.

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 4-11) 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 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
nicht zutreffend				
^a : Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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 Information hat den Stand vom 12.10.2021.

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 4-11) 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 4-14: 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)
nicht zutreffend				
^a : Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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 Information hat den Stand vom 12.10.2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
^a : Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. ^b : Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c : Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ^d : Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial						

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.

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

Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						
RCT: Randomized Controlled Trial						

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Nicht zutreffend.

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 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive

Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

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

Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

- 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 4-24 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-25 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 4-25: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Studie						
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber

der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-27: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-30: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an 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 4-31: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

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 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen (Hauptanalyse: gematchter indirekter Vergleich)

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*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ALK8700-301 (EVOLVE-MS-1)	ja*	ja	laufend	96 – 102 Wochen 1. Datenschnitt: 07.02.2020 2. Datenschnitt: 01.09.2020	462 mg DRF BID
BID: <i>Bis In Die</i> (zweimal täglich); DRF: Diroximelfumarat * DRF Phase-3 Studie, die zur Zulassung von DRF verwendet wurde					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 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 Information hat den Stand vom 12.10.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-35 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

4.3.2.3.1.2.1 Literaturrecherche (zu bewertendes Arzneimittel)

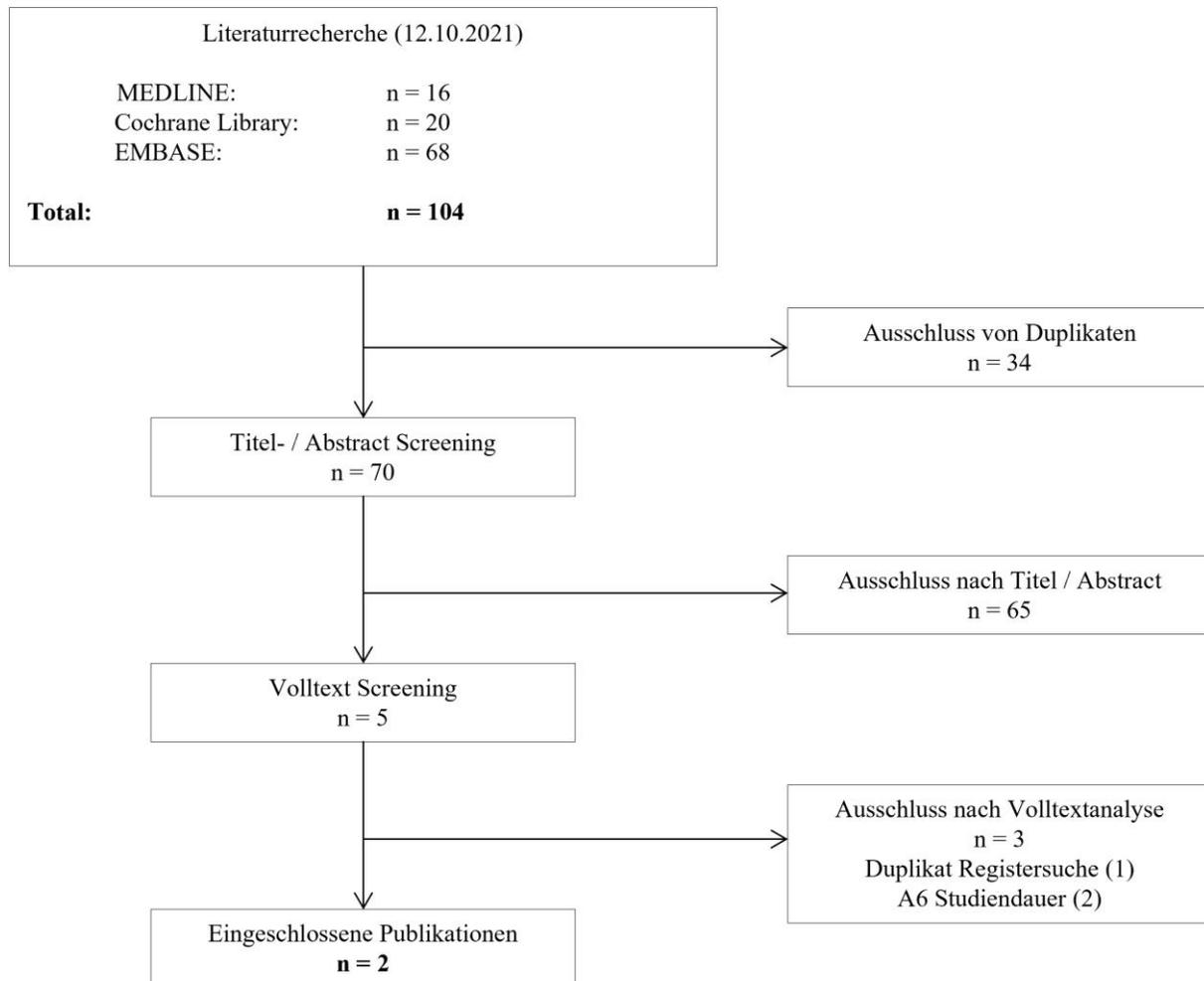


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen (zu bewertendes Arzneimittel)

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen ergab insgesamt 104 Treffer. Nach Ausschluss von 34 Dubletten wurde die verbliebenen 70 Treffer von 2 Personen unabhängig voneinander basierend auf den in 4.2.2.2 definierten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung nach Relevanz selektiert. Nach erfolgtem Screening der Titel- und – sofern vorhanden – Abstracts wurden 65 Treffer ausgeschlossen. Es wurden 5 Treffer im Volltext gesichtet und letztlich 2 Treffer als relevant eingeschlossen. Diese 2 Treffer beziehen sich auf die Studie EVOLVE-MS-1.

4.3.2.3.1.2.2 Literaturrecherche (zVT für einen gematchten indirekten Vergleich)

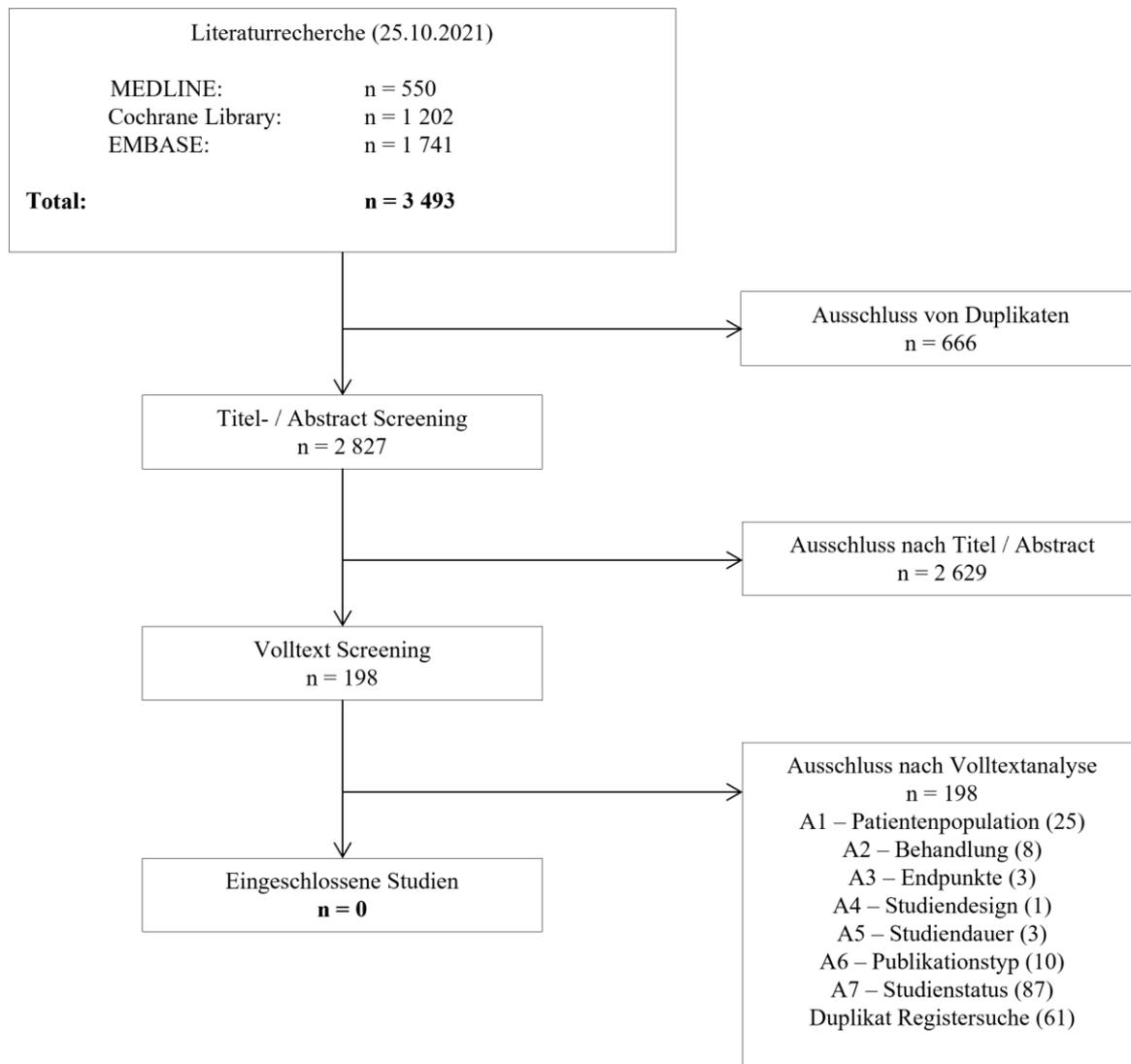


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen (zVT für einen gematchten indirekten Vergleich)

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT, um Studien zu identifizieren, die eine Publikation oder Studienregistereintrag mit patientenindividuellen Daten vorweisen, um als beste verfügbare Evidenz einen gemachten indirekten Vergleich auf Basis eines PSM ergänzen zu können, ergab insgesamt 3 493 Treffer. Nach Ausschluss von 666 Dubletten wurden die verbliebenen 2 827 Treffer von 2 Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2.3 definierten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung nach Relevanz selektiert. Nach erfolgtem Screening der Titel- und – sofern vorhanden – Abstracts wurden 2 629 Treffer ausgeschlossen. Es wurden 198 Treffer im Volltext gesichtet und letztlich kein Treffer als relevant bzw. geeignet für einen gemachten indirekten Vergleich eingeschlossen.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**4.3.2.3.1.3.1 Studienregister/ Studienergebnisdatenbanken (zu bewertendes Arzneimittel)**

Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ALK8700-A301 (EVOLVE-MS-1)	clinicaltrials.gov: NCT02634307 [42] EUCTR: 2015-005160-41 [43] ICTRP: NCT02634307 [44] 2015-005160-41 [45]	ja	ja	laufend
^a : Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 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 Information hat den Stand vom 12.10.2021.

4.3.2.3.1.3.2 Studienregister/ Studienergebnisdatenbanken (zVT für einen gematchten indirekten Vergleich)

Tabelle 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit der zVT für einen gematchten indirekten Vergleich

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
^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. zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-38 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 Information hat den Stand vom 29.10.2021.

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

4.3.2.3.1.4.1 Internetseite des G-BA (zu bewertendes Arzneimittel)

Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen 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)
Nicht zutreffend.				
^a : Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-39 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 Information hat den Stand vom 12.10.2021.

4.3.2.3.1.4.2 Internetseite des G-BA (zVT für einen gematchten indirekten Vergleich)

Tabelle 4-40: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen 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)
Nicht zutreffend.				
^a : Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Es konnten auf der Internetseite des G-BA keine für einen gematchten indirekten Vergleich relevante Studie identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-40 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 Information hat den Stand vom 18.10.2021.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den resultierenden Studienpool wurde in der dritten Recherche nach geeigneten Studien mit der vom G-BA festgelegten zVT IFN β -1a keine Studie identifiziert, die eine Publikation oder einen Studienregistereintrag mit patientenindividuellen Daten vorweisen konnte.

Deshalb wurde in einem vierten Schritt geprüft, ob Biogen als Zulassungsinhaber von zwei Inverkehr-befindlichen IFN β -1a (AVONEX™ und PLEGRIDY™, ein Peginterferon β -1a [PEG IFN β -1a]) sowie forschendes Unternehmen im Anwendungsgebiet der RRMS über interventionelle Phase-3-Studien mit der zVT IFN β -1a verfügt, dessen patientenindividuelle Daten für einen indirekten gematchten Vergleich geeignet sind.

Für diese Prüfung wurden die folgenden Kriterien festgelegt (siehe Tabelle 4-41).

Tabelle 4-41: Kriterien für den Einschluss von Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Durchführung eines gematchten indirekten Vergleiches

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1 Studienpopulation	Erwachsene Patienten und Patientinnen mit RRMS durch Einschlusskriterien der jeweiligen Studie definiert	Population abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation) [3]
2 Behandlung	IFN β -1a	Intervention abweichend	Der Einsatz von IFN β -1a muss zulassungskonform erfolgen
3 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Anforderungen von AM-NutzenV [4] und IQWiG Methodenpapier [5]
4 Studiendesign	RCTs, offene Studien, einarmige nicht kontrollierte Studien	Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktions- und vergleichsstudien, Nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	RCTs, sowie Studientypen mit der nächsthöchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO [2], sofern keine direkt vergleichenden Studien vorliegen

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
5	Studiendauer	≥ 12 Monate	< 12 Monate	Mindestens ein Jahr Behandlungsdauer, um einen langfristigen Effekt bei RRMS zu zeigen
6	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	
7	Studienzeitraum	Studienzeitraum seit 2011 - heute	Studienzeitraum vor 2011	Studien, die vor über 10 Jahren abgeschlossen wurden, sind nicht mehr auf den heutigen Versorgungskontext übertragbar
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DRF: Diroximelfumarat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomized Controlled Trial; RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose); Verfo: Verfahrensordnung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

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

Zur Überprüfung der zuvor genannten Kriterien werden in der nachfolgenden Tabelle 4-42 die Studien mit IFN β -1a von Biogen gelistet.

Tabelle 4-42: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit IFN β -1a

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer (Wochen) Studienzeitraum (Jahre)	Behandlungsarme
MSCRG - IFN β -1a Zulassungsstudie (AVONEX™)	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 104 Wochen Patienteneinschluss ab: 1990*	IFN beta-1a (AVONEX™) vs. Placebo
CHAMPS	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 156 Wochen Studienzeitraum: 1996-2000	IFN beta-1a (AVONEX™) vs. Placebo
Extensionsstudie CHAMPIONS	nein	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 521 Wochen Studienzeitraum: 2001- 2003	IFN beta-1a (AVONEX™)
Dosis Vergleichsstudie (European IFN-1a (Avonex) Dose-Comparison Study)	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 156 Wochen Patienteneinschluss ab: 1996*	IFN beta-1a (AVONEX™)
DECIDE	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 96-144 Wochen Studienzeitraum: 2010-2014	Daclizumab vs. IFN beta-1a AVONEX™
ADVANCE	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 96 Wochen Studienzeitraum: 2009 - 2013	IFN beta-1a (Plegridy™) vs. Placebo
ATTAIN	nein	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 96-104 Studienzeitraum: 2011-2015	IFN beta-1a (Plegridy™)
BID: <i>Bis In Die</i> (zweimal täglich); DMF: Dimethylfumarat; DRF: Diroximelfumarat; MSCRG: The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group * ein genaues Ende der Studienzeit konnte nicht identifiziert werden, es darf aber davon ausgegangen werden, dass die Studie vor 2011 beendet wurde.					

Die Überprüfung der Kriterien hat ergeben, dass die Studien DECIDE (IFN beta-1a, AVONEX™) und ADVANCE (PEG IFN beta-1a (Plegridy™)) diesen entsprechen. In der Tabelle 4-43 wird begründet, warum die anderen Studien nicht berücksichtigt werden konnten.

Tabelle 4-43: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
IFN β -1a Zulassungsstudie (AVONEX™)	A7 Studienzeitraum
CHAMPS	A1 Studienpopulation A7 Studienzeitraum
Extensionsstudie CHAMPIONS	A1 Studienpopulation A4 Studiendesign A7 Studienzeitraum
Dosis Vergleichsstudie (European IFN-1a (Avonex) Dose-Comparison Study)	A1 Studienpopulation A4 Studiendesign A7 Studienzeitraum
ATTAIN	A4 Studiendesign

Die Studie DECIDE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclizumab als Monotherapie im Vergleich zu IFN β -1a bei Patienten und Patientinnen mit RRMS. Es wurden 922 Patientinnen und Patienten in den IFN β -1a-Arm der Studie DECIDE eingeschlossen. Die Zulassung von Daclizumab erfolgte auf Basis der Studie DECIDE am 01.07.2016. Aufgrund von später aufgetretenen Sicherheitsbedenken wurde die Zulassung 2018 zurückgegeben.

Bei ADVANCE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von PEG IFN β -1a bei Patienten und Patientinnen mit RRMS untersuchte. Es wurden 512 Patientinnen und Patienten in den PEG IFN β -1a-Arm eingeschlossen.

Beide Studien bilden den heutigen Versorgungskontext gegenüber den Zulassungsstudien von AVONEX™ besser ab, da diese aus den 1990er Jahren stammen. Die in diesen Studien untersuchten Patientenpopulationen wurden beispielsweise nicht-vorbehandelt, da vor dem Jahr 1990 keine zugelassene DMT existierten.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien ADVANCE und DECIDE ist aus medizinischer Sicht nicht sinnvoll und daher methodisch nicht angezeigt. Bei den Wirkstoffen IFN β -1a und PEG IFN β -1a handelt es sich um unterschiedliche Substanzen, die unterschiedliche Wirksamkeits- und Sicherheits- sowie pharmakologische und galenische Eigenschaften aufweisen, sodass eine robuste Vergleichbarkeit für eine metaanalytische Zusammenfassung nicht sichergestellt werden kann.

Direkte Vergleichsdaten oder Wirksamkeitsdaten bei einem Wechsel liegen zudem nicht vor. Somit liegt keine Evidenz hinsichtlich eines Vorteils von einem der Wirkstoffe IFN β -1a oder PEG IFN β -1a vor. Dieses wurde in der Benennung der zVT vom G-BA ebenfalls so bestätigt [1].

Da in der Studie DECIDE 922 Patienten und Patientinnen gegenüber nur 512 Patienten und Patientinnen in der Studie ADVANCE mit (PEG) IFN β -1a behandelt wurden, entscheidet sich die Biogen GmbH für die DECIDE-Studie aufgrund des größeren Patientenkollektivs, um eine möglichst große Population für den gematchten indirekten Vergleich zu generieren und so eine bessere Ergebnisaussage erzielen zu können.

Tabelle 4-44: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
offen, einmarig						
ALK8700-A301 (EVOLVE-MS-1)	Ja*	ja	nein	ja [6]	ja [42-45]	ja [46; 47]
Für einen gematchten indirekten Vergleich geeignete Studie						
DECIDE	nein	ja	nein	ja [7]	ja [48; 49]	ja [50]
^a : Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (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. *DRF Phase-3 Studie, die zur Zulassung von DRF verwendet wurde G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen (Hauptanalyse: gematchter indirekter Vergleich)

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 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 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.

4.3.2.3.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen (zu bewertendes Arzneimittel)

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

Tabelle 4-45: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EVOLVE-MS-1 (ALK8700-301)	einarmige, offene Langzeitstudie	Erwachsene mit RRMS	<p>Eingeschlossene Patienten und Patientinnen = 1057</p> <p><u>De Novo Patienten und Patientinnen (n = 593):</u> Tag 1 – Tag 7: 231 mg DRF BID ab Tag 8: 462 mg DRF BID</p> <p><u>Rollover Patienten und Patientinnen (n = 464):</u> ab Tag 1 462 mg DRF BID</p>	<p><u>De Novo Patienten und Patientinnen:</u> Studiendauer: Bis zu 102 Wochen. Einschließlich: Screening (Visite 1): Bis zu 4 Wochen. Behandlung: Bis zu 96 Wochen Nachbeobachtung: 2 Wochen</p> <p><u>Rollover Patienten und Patientinnen:</u> Studiendauer: Bis zu 98 Wochen Einschließlich: Behandlung: Bis zu 96 Wochen Nachbeobachtung: 2 Wochen</p> <p>1. Datenschnitt: 07.02.2020</p> <p>2. Datenschnitt: 01.09.2020</p>	<p>Etwa 125 Standorten in Nordamerika und Europa. Erster Patient bzw. erste Patientin behandelt: 16.12.2015 Last patient out: November 2021 Data-base Log: Dezember 2021</p>	<p>Todesfälle, Anteil Patienten bzw. Patientin mit Schüben, jährliche Schubrate, Behinderungsprogression (EDSS), T25-FW, SF-12, EQ-5D-5L VAS, UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, AESI</p>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie laufend.						
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); BID: <i>Bis In Die</i> (zweimal täglich); DRF: Diroximelfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D 5L: Euroqol Group Health Outcome Measure (5-Level); RCT: Randomized Controlled Trial; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis); SF-12: Short Form Health Survey-12; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EVOLVE-MS-1)

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ALK8700-301 (EVOLVE-MS-1)	<u>De Novo Patienten und Patientinnen:</u> ab Tag 8: 462 mg DRF BID	<u>Rollover Patienten und Patientinnen:</u> ab Tag 1: 462 mg DRF BID	De Novo Patienten und Patientinnen erhalten an Tag 1 – Tag 7: 231 mg DRF BID. Rollover Patienten und Patientinnen starten an Tag 1 mit 462 mg DRF BID
BID: <i>Bis In Die</i> (zweimal täglich); DRF: Diroximelfumarat;			

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen EVOLVE-MS-1 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	ALK8700-301 (EVOLVE-MS-1) ^a	
	Gesamt	
N	1057	
Patientencharakteristika		
Alter (Jahre)		
n	1057	
MW (SD)	42,5 (10,78)	
Median	43,0	
Q1; Q3	34,0; 51,0	
Min; Max	18; 65	
Alterskategorie; n (%)		
18 – 19 Jahre	6 (0,6)	
20 – 29 Jahre	125 (11,8)	
30 – 39 Jahre	296 (28,0)	
40 – 49 Jahre	329 (31,1)	
50 – 55 Jahre	162 (15,3)	
> 55 Jahre	139 (13,2)	
Altersgruppe; n (%)		
< 40 Jahre	427 (40,4)	
≥ 40 Jahre	630 (59,6)	
Geschlecht; n (%)		
Weiblich	762 (72,1)	
Männlich	295 (27,9)	
Hauptabstammung; n (%)		
Weiß	972 (92,0)	
Schwarz oder Afroamerikaner	72 (6,8)	
Asiatisch	5 (0,5)	
Ureinwohner Hawaii oder anderer Pazifikinsulaner	1 (<0,1)	
Andere	7 (0,7)	
Ethnie; n (%)		
Nicht-Hispanisch oder Latino	1017 (96,2)	
Hispanisch oder Latino	40 (3,8)	

Charakteristika	ALK8700-301 (EVOLVE-MS-1) ^a	
	Gesamt	
Region; n (%)		
Außerhalb der USA	604 (57,1)	
USA	453 (42,9)	
Gewicht (kg)		
n	1057	
MW (SD)	75,7 (18,4)	
Median	72,8	
Q1; Q3	61,3; 87,0	
Min; Max	37,2; 152,0	
BMI (kg/m²)		
n	1057	
MW (SD)	26,6 (6,1)	
Median	25,4	
Q1; Q3	22,1; 30,1	
Min; Max	14,2; 55,8	
Krankheitscharakteristika		
Anzahl GdE-Läsionen		
n	1053	
MW (SD)	1,1 (3,52)	
Median	0,0	
Q1; Q3	0,0; 1,0	
Min; Max	0; 61	
Anzahl GdE-Läsionen (Kategorie); n (%)		
0	741 (70,1)	
1 – 4	237 (22,4)	
5 – 8	46 (4,4)	
≥ 9	29 (2,7)	
Unbekannt	4 (0,4)	
Volumen der T2 Läsionen (cm³)		
n	1056	
MW (SD)	13,415 (14,2363)	
Median	8,340	
Q1; Q3	3,306; 18,701	
Min; Max	0,08; 95,46	

Charakteristika	ALK8700-301 (EVOLVE-MS-1) ^a	
	Gesamt	
Normalisiertes Gehirnvolumen (L)		
n	1051	
MW (SD)	1,430 (0,0793)	
Median	1,433	
Q1; Q3	1,376; 1,483	
Min; Max	1,19; 1,79	
EDSS Wert		
n	1057	
MW (SD)	2,69 (1,455)	
Median	2,50	
Q1; Q3	1,50; 3,50	
Min; Max	0,0; 6,0	
EDSS Wert (Kategorie); n (%)		
0	52 (4,9)	
1,0 oder 1,5	233 (22,0)	
2,0 oder 2,5	292 (27,6)	
3,0 oder 3,5	265 (25,1)	
4,0 oder 4,5	108 (10,2)	
5,0 oder 5,5	44 (4,2)	
6,0	63 (6,0)	
> 6,0	0	
Zeit seit MS-Diagnose (Jahre)		
n	1056	
MW (SD)	7,6 (7,33)	
Median	6,0	
Q1; Q3	1,0; 12,0	
Min; Max	0; 44	
Zeit seit MS-Ausbruch (Jahre)		
n	1057	
MW (SD)	9,8 (8,33)	
Median	8,0	
Q1; Q3	3,0; 15,0	
Min; Max	0; 44	

Charakteristika	ALK8700-301 (EVOLVE-MS-1) ^a	
	Gesamt	
Anzahl vorheriger DMT		
n	1057	
MW (SD)	1,2 (1,24)	
Median	1,0	
Q1; Q3	0,0; 2,0	
Min; Max	0; 8	
Anzahl vorheriger DMT (Kategorie); n (%)		
0	376 (35,6)	
1	306 (28,9)	
2	214 (20,2)	
≥ 3	161 (15,2)	
Schübe in den vergangenen 12 Monaten		
n	1057	
MW (SD)	0,7 (0,77)	
Median	1,0	
Q1; Q3	0,0; 1,0	
Min; Max	0; 5	
^a Die Baseline-Charakteristika der Studien EVOLVE-MS-1 wurden anhand der Sicherheits-Population erfasst. BMI: Body-Mass-Index; DMF: Dimethylfumarat; DMT: Disease-Modifying Treatment (krankheitsmodifizierende Therapie); DRF: Diroximelfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; GdE: Gadolinium-Enhancing (Gadolinium-verstärkte); Max: Maximum; Min: Minimum; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Population; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung Quelle: CSR ALK8700-A301 Interim 3 Version 1: Tabelle 14.1.3.1 (Tabelle 8), Tabelle 14.1.3.2 (Tabelle 9) [6]		

Tabelle 4-48: Charakterisierung der vorherigen krankheitsmodifizierenden Behandlungen der Studienpopulationen von EVOLVE-MS-1 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALK8700-301 (EVOLVE-MS-1)	
Charakteristika	Gesamt
N	1057
Anzahl Patienten und Patientinnen welche mindestens eine vorherige krankheitsmodifizierende Behandlung erhalten haben; n (%)	681 (64,4)
Interferon	398 (37,7)
Glatirameracetat	267 (25,3)
Studienmedikament	125 (11,8)
Laquinimod	66 (6,2)
Natalizumab	62 (5,9)
Fingolimod	56 (5,3)
Daclizumab	42 (4,0)
Dimethylfumarat	37 (3,5)
Teriflunomid	37 (3,5)
Immunsuppressiva	28 (2,6)
Immunoglobulin	4 (0,4)
Ocrelizumab	4 (0,4)
Siponimod	2 (0,2)
Alemtuzumab	1 (< 0,1)
Interferon, Natalizumab	1 (< 0,1)
Rituximab	1 (< 0,1)
DMF: Dimethylfumarat; DRF: Diroximelfumarat; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Population; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis	
Quelle: CSR ALK8700-A301 Interim 3 Version 1: Tabelle 14.1.7.9 (Tabelle 37) [6]	

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.

4.3.2.3.2.1.1.1 EVOLVE-MS-1

Studiendesign und -Durchführung

Bei der Studie EVOLVE-MS-1 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von DRF für eine Behandlungsdauer von bis zu 96 Wochen bei Patienten und Patientinnen mit RRMS (Abbildung 4-8).

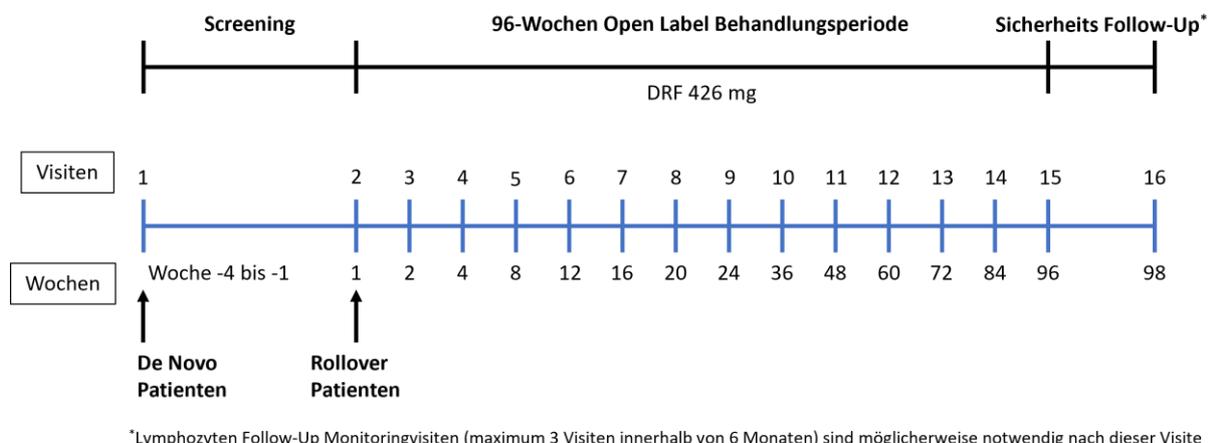


Abbildung 4-8: Studiendesign EVOLVE-MS-1

Patienten und Patientinnen konnten auf zwei verschiedene Wege in die Studie aufgenommen werden. Entweder wurden die Patienten und Patientinnen als

- **De Novo Patienten und Patientinnen** (Patienten und Patientinnen, die zuvor in keiner geeigneten Studie mit DRF teilgenommen haben)

oder als

- **Rollover Patienten und Patientinnen** (Patienten und Patientinnen, die die entsprechende Behandlung in einer geeigneten Studie mit DRF abgeschlossen haben, z. B. EVOLVE-MS-2)

in die Studie eingeschlossen.

Für De Novo Patienten und Patientinnen betrug die Studiendauer bis zu 102 Wochen, einschließlich einer Screening Periode von bis zu 4 Wochen und einem 2-wöchigen Follow-Up (Abbildung 4-8). Für Rollover Patienten und Patientinnen betrug die Studiendauer 98 Wochen, einschließlich einem 2-wöchigen Follow-Up.

De Novo Patienten und Patientinnen wurden zunächst innerhalb einer Screening-Periode, die bis zu 28 Tage (4 Wochen) betrug auf ihre Studieneignung (Visite 1) überprüft. Für Rollover-Patienten und Patientinnen war Visite 2 die erste Visite der Studie, ohne ein separates Screening. Für diese Patienten und Patientinnen war Visite 2 nach 7 Tagen oder innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Visite der vorangehenden Studie. Untersuchungen, die während der letzten Visite der vorangehenden Studie durchgeführt wurden, mussten nicht an Visite 2 der EVOLVE-MS-1 wiederholt werden, sofern dies im Untersuchungsplan nicht anders vorgesehen war.

Die Haupt-Einschlusskriterien der Studie EVOLVE-MS-1 waren:

- Bestätigte Diagnose der RRMS
- Neurologisch stabil ohne Anzeichen eines Schubes in den letzten 30 Tagen vor dem Screening.

Es gab folgende Haupt-Ausschlusskriterien:

- Diagnose einer primär progredienten, sekundär progredienten oder schubförmige progredienten MS
- Anamnese einer klinisch signifikanten kardiovaskulären, pulmonalen, GI-, dermatologischen, psychiatrischen, neurologischen (außer MS), endokrinen, renalen und / oder anderen schweren Erkrankungen, die die Teilnahme an einer klinischen Studie ausschließen würden
- Vorgeschichte eines Myokardinfarkts, einschließlich eines stillen Myokardinfarkts oder einer instabilen Angina pectoris

An Visite 2 begannen alle Patienten und Patientinnen, die der Studienteilnahme zugestimmt hatten, mit der offenen Behandlung. Da es sich um eine einarmige Studie handelt, fand keine Randomisierung statt. Die Studienmedikation DRF wurde als Kapsel oral eingenommen, wobei eine Kapsel 231 mg DRF enthält. Patienten und Patientinnen, welche zuvor weder DMF noch DRF erhalten hatten (De Novo Patienten und Patientinnen), begannen die Behandlung zunächst mit 231 mg DRF (Tag 1 bis einschließlich Tag 7 eine Kapsel) zweimal täglich gefolgt von

462 mg DRF ab Tag 8 (zwei Kapseln) zweimal täglich. Für Patienten und Patientinnen, die bereits DMF oder DRF vor Tag 1 erhalten hatten, begann die Behandlung mit 462 mg DRF an Tag 1 (siehe Tabelle 4-46). Die Behandlung wurde zur Selbstverabreichung gemäß Untersuchungsplan vom Studienpersonal ausgegeben mit Ausnahme der ersten Dosis, welche unter Aufsicht des Studienpersonals durchgeführt wurde.

Folgende Endpunkte wurden in der Studie EVOLVE-MS-1 erhoben

- Magnetresonanztomographie (MRT)-Endpunkte:
 - Anzahl an GdE-Läsionen
 - Anzahl an neuen oder vergrößerten T2-Läsionen
 - Gesamtvolumen der T2-Läsionen
 - Anzahl neuen hypointensiven T1-Läsionen
 - Normalisiertes Gehirn-Volumen und prozentuale Veränderung des Gehirnvolumens (Percent Brain Volume Change, PBVC) in Woche 48 und Woche 96
- Klinische Endpunkte:
 - MS-Schübe
 - Timed 25-foot Walk Test (T25-FW)-Scores
 - Behinderungsprogression bewertet durch die Expanded Disability Status Scale (EDSS)
- Weitere Endpunkte
 - EQ-5D-5L VAS
 - SF-12
- Sicherheit: Anzahl der Patienten und Patientinnen mit unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) im Untersuchungszeitraum von bis zu 98 Wochen

Während der 96-wöchigen Behandlungsperiode zu den Visiten 2 bis 15 wurden die Patienten und Patientinnen in der jeweiligen Klinik auf Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik (in einem Teil der De Novo Patienten und Patientinnen, in bestimmten Studienzentren) und klinischen Status hin untersucht. Zwei Sicherheits- und Verträglichkeitsuntersuchungen per Telefon waren zwischen den Visiten 2 und 3, sowie den Visiten 3 und 4 geplant.

Zwei Wochen nach der letzten Visite (Visite 15) der Behandlungsperiode war eine Sicherheitsvisite (Visite 16) geplant.

Patienten und Patientinnen, welche bei vorzeitigem Abbruch der Studie oder zum Studienende eine zuletzt gemessene Lymphozytenzahl von $< 0,8 \times 10^9/L$ hatten, mussten für zusätzliche Messungen der Lymphozytenzahl alle 2 Monate (± 7 Tage) für Sicherheitsvisiten in die Klinik kommen. Die Zeitspanne hierbei betrug maximal 6 Monate (entsprechend 3 Visiten) oder endete, wenn die Lymphozytenzahl wieder auf einem normalen ($\geq 0,91 \times 10^9/L$) Niveau lag, je nachdem, was zuerst eintrat.

Das Ende der Studie für einen Patienten bzw. eine Patientin war die letzte Studienvisite, der letzte Follow-Up-Telefonanruf, die letzte gemäß Protokoll geplante Visite oder die Resolution eines UE, wenn der Patient bzw. die Patientin ein noch aktives UE hatte.

Es wurden zwei Datenschnitte durchgeführt, der erste Datenschnitt für eine Interimsanalyse erfolgte am 07.02.2020. Der zweite und finale Datenschnitt erfolgte am 01.09.2020. Die in diesem Dossier gezeigten Analysen basieren auf der Sicherheitspopulation der Gesamtpopulation, welcher der ITT Population entspricht und basieren auf diesem Datenschnitt.

Ab Tag 8 der Behandlung war es erlaubt, die Dosis auf 231 mg DRF BID nach Ermessen des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin abzusenken, wenn die Dosis von 462 mg DRF BID nicht vertragen wurde. Sobald ein Patient bzw. eine Patientin auf der niedrigeren Dosis stabil war, wurde erneut versucht, die Zieldosis von 462 mg DRF BID zu erreichen. Wenn ein Patient bzw. eine Patientin nicht in der Lage war, 462 mg DRF BID nach einem Monat Behandlung zu tolerieren, waren weitere Dosis-Reduktionen nicht erlaubt und der Patient bzw. die Patientin wurde von der Studie ausgeschlossen.

Die Studie konnte zu jeder Zeit vom Sponsor nach Information der Prüfarzte und Prüfarztinnen abgebrochen werden.

Studienpopulation

Es wurden insgesamt 1 057 Patienten und Patientinnen in die Studie EVOLVE-MS-1 eingeschlossen (ITT-Population). Darunter waren 593 De Novo-Patienten und Patientinnen und 464 Rollover-Patienten und Patientinnen der Studie EVOLVE-MS-2, wobei 239 Patienten und Patientinnen in der Studie EVOLVE-MS-2 DRF erhalten haben und 225 Patienten und Patientinnen mit DMF vorbehandelt wurden. Alle 1 057 Patienten und Patientinnen erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation DRF. Für die einzelnen Endpunkte wird auf die Darstellung der einzelnen Populationen verzichtet, es wird nur die Gesamt-ITT-Population dargestellt (N = 1 057). Es ist medizinisch nicht zu erwarten, dass Abweichung bei den unterschiedlichen Populationen zu erwarten sind.

Durch das besondere Studiendesign der Studien EVOLVE-MS-1 und EVOLVE-MS-2 war es nach Abschluss der Studie EVOVLE-MS-2 für die Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen möglich, an der Studie EVOLVE-MS-1 teilzunehmen und die

Studienmedikation DRF weiter einzunehmen oder von DMF zu DRF zu wechseln. Die Patientencharakteristika, die am Anfang der Studie EVOLVE-MS-2 aufgezeichnet wurden, wurden für die Rollover-Patienten und Patientinnen nicht erneut am Anfang der Studie EVOLVE-MS-1 erhoben. Eine Ausnahme bildete hier die Messung des EDSS-Score. Da es sich bei den erhobenen Patientencharakteristika um Parameter handelt, die sich aus medizinischer Sicht innerhalb der Laufzeit der Studie EVOLVE-MS-2 nicht ändern werden, ist dieses Vorgehen nachvollziehbar.

Der Unterschied, der sich in den Patientenzahlen zwischen Tabelle 4-47 (EVOLVE-MS-1) und Tabelle 4-110 (EVOLVE-MS-2) ergibt, ist dadurch bedingt, dass nicht alle Patienten und Patientinnen, die die Studie EVOLVE-MS-2 abgeschlossen haben, auch eine Weiterbehandlung in der Studie EVOLVE-MS-1 zugestimmt haben.

Das Durchschnittsalter der Patienten und Patientinnen betrug 42,5 Jahre, wobei die meisten Patienten und Patientinnen (59,6 %) ≥ 40 Jahre alt waren. Die Mehrheit der Population war weiblich (72,1 %), weiß (92,0 %) und nicht-Hispanisch oder Latino (96,2 %). Etwa die Hälfte der Patienten und Patientinnen, die an dieser Studie teilnahmen, stammte nicht aus den USA (57,1 %). Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) betrug $26,6 \text{ kg/m}^2$ (Standardabweichung [SD]: 6,1).

Die mittlere Anzahl der Jahre seit der MS-Diagnose betrug 7,6 Jahre (SD: 7,33) und die mittlere Anzahl der Jahre seit MS-Beginn betrug 9,8 Jahre (SD: 8,33). Die Patienten und Patientinnen haben durchschnittlich 1,2 frühere DMTs eingenommen. Für alle Patienten und Patientinnen betrug die mittlere Anzahl der MS-Schübe innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening 0,7 Schübe (SD: 0,77). Insgesamt lag der mittlere EDSS-Score bei 2,69 Punkten (SD: 1,455). Die häufigste Kategorie des EDSS-Scores war 2,0 oder 2,5 Punkte (27,6 % der Patienten und Patientinnen insgesamt), gefolgt von der Kategorie 3,0 oder 3,5 Punkte (25,1 % der Patienten und Patientinnen insgesamt). Für die MRT-Ergebnisse zu Studienbeginn betrug die mittlere Anzahl der GdE-Läsionen 1,1 (SD: 3,52), wobei die Mehrheit der Probanden und Probandinnen zu Studienbeginn keine GdE-Läsion aufwies (70,1% der Patienten und Patientinnen insgesamt). Das mittlere T2-Läsionsvolumen betrug $13,415 \text{ cm}^3$ (SD: 14,2363) und das mittlere normalisierte Gehirnvolumen 1,430 l (SD: 0,0793).

In der Studie EVOLVE-MS-1 nahmen 64,4 % der Patienten und Patientinnen vor Studienbeginn DMTs ein. Dabei wurden 37,7 % der Patienten und Patientinnen mit Interferon therapiert, 25,3 % der Patienten und Patientinnen mit Glatirameracetat und 11,8 % mit einem Studienmedikament.

Im vorliegenden Datenschnitt vom 01.09.2020 liegt die mittlere Behandlungsdauer mit DRF bei 561,4 Tagen (SD: 190,43), was umgerechnet einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von ca. 80 Wochen entspricht.

4.3.2.3.2.1.2 Studiendesign und Studienpopulationen (Gematchter indirekter Vergleich)

Da im Rahmen der systematischen Recherche nach passenden klinischen Studien keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert werden konnte, erfolgte die Ableitung des Zusatznutzen im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung anhand eines gematchten indirekten Vergleichs. Hierfür wurden die Daten IFN β 1a-Arms der Studie DECIDE herangezogen. Die Studie DECIDE sowie die gematchten Populationen der Studien EVOLVE-MS-1 sowie DECIDE werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

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

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studie DECIDE – Geeignete Studie für gematchten indirekten Vergleich mit EVOLVE-MS-1

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
205MS301 (DECIDE) ^a	RCT, multizentrisch doppelblind, parallel, aktiv-kontrolliert	Erwachsene mit RRMS Alter zwischen 18 und 55 Jahren EDSS zwischen einschließlich 0,0 und 5,0 zu Studienbeginn	IFN β-1a (n = 922) Daclizumab (n = 919)	Screening: 4 Wochen Behandlung: 96 bis 144 Wochen	246 Studienzentren in 28 Ländern weltweit (Region 1: USA, Kanada Region 2: Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Italien, Spanien, Schweden, Schweiz, Großbritannien, Australien, Israel Region 3: Tschechien, Georgien, Ungarn, Moldawien, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Ukraine, Argentinien, Brasilien, Indien und Mexiko) 05/2010 – 03/2014	Todesfälle, Anteil Patienten und Patientinnen mit Schüben, jährliche Schubrate, Behinderungsprogression (EDSS), T25-FW, UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE
^a Es werden nur Endpunkte gezeigt, die für den gemachten indirekten Vergleich und weitere Vergleiche verwendet werden. EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN: Interferon; RCT: Randomized Controlled Trial; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Interventionen der Studie DECIDE – Geeignete Studie für gematchten indirekten Vergleich mit EVOLVE-MS-1

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
205MS301 (DECIDE)	Daclizumab 150 mg einmal alle vier Wochen s. c. + IFN β -1a-Placebo (A-PLC) einmal wöchentlich i. m.	IFN β -1a 30 μ g einmal wöchentlich i. m. + Daclizumab- Placebo (D-PLC) einmal alle vier Wochen s. c.	Die Patienten und Patientinnen erhielten einmal wöchentlich eine i. m.-Injektion (IFN β -1a oder A-PLC) und alle vier Wochen eine s. c.-Injektion (Daclizumab oder D-PLC). Die Einnahme war kontinuierlich über 96 bis 144 Wochen.
A-PLC: IFN β -1a-Placebo; D-PLC: Daclizumab-Placebo; i. m.: intramuskulär; s. c.: subkutan			

Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulationen DECIDE – Geeignete Studie für gematchten indirekten Vergleich

Charakteristika	DECIDE
	IFN β -1a
N	922
Patientencharakteristika	
Alter (Jahre)	
n	922
MW (SD)	36,2 (9,32)
Median	36,0
Min; Max	18; 56
Alterskategorie; n (%)	
18 – 19 Jahre	25 (3)
20 – 29 Jahre	227 (25)
30 – 39 Jahre	327 (35)
40 – 49 Jahre	256 (28)
50 – 55 Jahre	86 (9)
> 55 Jahre	1 (< 1)
Altersgruppe; n (%)	
< 40 Jahre	579 (63)
\geq 40 Jahre	343 (37)

Charakteristika	DECIDE
	IFN β -1a
Geschlecht; n (%)	
Weiblich	627 (68)
Männlich	295 (32)
Hauptabstammung; n (%)	
Weiß	828 (90)
Schwarz oder Afroamerikaner	12 (1)
Asiatisch	28 (3)
Ureinwohner Amerika oder Alaska	1 (< 1)
Ureinwohner Hawaii oder anderer Pazifikinsulaner	0
Andere	28 (3)
Nicht berichtet ^a	25 (3)
Ethnie; n (%)	
Nicht-Hispanisch oder Latino	922 (100)
Hispanisch oder Latino	0
Region; n (%)	
Außerhalb der USA	813 (88)
USA	109 (12)
Körpergröße (cm)	
n	912
MW (SD)	169,0 (8,80)
Median	168,0
Min; Max	145; 202
Gewicht (kg)	
n	911
MW (SD)	70,92 (16,163)
Median	68,00
Min; Max	42,0; 138,8
BMI (kg/m²)	
n	910
MW (SD)	24,77 (5,101)
Median	23,95
Min; Max	15,8; 57,8

Charakteristika	DECIDE
	IFN β -1a
Krankheitscharakteristika	
Anzahl GdE-Läsionen	
n	909
MW (SD)	2,3 (5,85)
Median	0,0
Min; Max	0; 92
Anzahl GdE-Läsionen (Kategorie); n (%)	
0	495 (54)
1	135 (15)
2	82 (9)
3 – 4	80 (9)
≥ 5	117 (13)
Unbekannt	13 (1)
Volumen der T2 Läsionen (mm³)	
n	908
MW (SD)	9946,9 (11805,84)
Median	5878,5
Q1; Q3	2101,5; 14083,0
Min; Max	9; 99205
Normalisiertes Gehirnvolumen (cm³)	
n	907
MW (SD)	1495,8 (90,70)
Median	1497,9
Q1; Q3	1431,6; 1559,3
Min; Max	1230; 1763
EDSS Wert	
MW	2,54
SD	1,26
SE	0,04
Median	2,25
Q1; Q3	1,50; 3,50
Min; Max	0,00; 6,00

Charakteristika	DECIDE
	IFN β -1a
EDSS Wert (Kategorie); n (%)	
0	34 (3,69)
1,0 oder 1,5	264 (28,63)
2,0 oder 2,5	242 (26,25)
3,0 oder 3,5	203 (22,02)
4,0 oder 4,5	123 (13,34)
5,0 oder 5,5	55 (5,97)
6,0	1 (0,11)
> 6,0	0
Zeit seit MS-Diagnose (Jahre)	
n	922
MW (SD)	4,1 (4,70)
Median	2,0
Min; Max	0; 26
Zeit seit den ersten MS-Symptomen (Jahre)	
n	922
MW (SD)	6,9 (6,28)
Median	5,0
Min; Max	0; 45
Anzahl vorheriger DMT	
MW	0,57
SD	0,84
SE	0,03
Median	0,00
Q1; Q3	0,00; 1,00
Min; Max	0,00; 7,00
Anzahl vorheriger DMT (Kategorie); n (%)	
0	546 (59,22)
1	273 (29,61)
2	71 (7,70)
3	23 (2,49)
4	7 (0,76)
5	1 (0,11)
7	1 (0,11)

Charakteristika	DECIDE
	IFN β -1a
Schübe in den vergangenen 12 Monaten	
n	922
MW (SD)	1,6 (0,75)
Median	1,0
Min; Max	0; 6
Anzahl Schübe in den vergangenen 12 Monaten (Kategorie); n (%)	
n	922
0	13 (1)
1	463 (50)
2	365 (40)
3	64 (7)
≥ 4	17 (2)
Zusammenfassung vorheriger krankheitsmodifizierender Behandlungen	
Anzahl Patienten und Patientinnen welche mindestens eine vorherige MS-Therapie erhalten haben; n (%)	428 (46)
Anzahl Patienten und Patientinnen welche mindestens eine vorherige krankheitsmodifizierende Behandlung erhalten haben; n (%)	376 (41)
Interferon	311 (34)
Glatirameracetat	111 (12)
Andere vorherige immunmodulatorische MS-Therapie (ausgenommen Steroide)	56 (6)
<p>^aDie Abstammung wurde aufgrund der Anforderungen der örtlichen Ethikkommission nicht berichtet.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; DMT: Disease-Modifying Treatment (krankheitsmodifizierende Therapie); EDSS: Expanded Disability Status Scale; GdE: Gadolinium-Enhancing (Gadolinium-verstärkte); IFN: Interferon; Max: Maximum; Min: Minimum; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Population; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung</p> <p>Quelle: Clinical Study Report 205MS301, Tabelle 18, 21, 22, 23, 24 [7] Zusätzliche statistische Auswertung der Studie DECIDE [51]</p>	

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.

4.3.2.3.2.1.2.1 DECIDE

Studiendesign und -Durchführung

Die Studie 205MS301 (DECIDE) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclizumab als Monotherapie im Vergleich zu IFN β -1a bei Patienten und Patientinnen mit RRMS.

In der Studie wurden folgende Patienten und Patientinnen eingeschlossen:

- Alter zwischen 18 und 55 Jahre
- Bestätigte RRMS-Diagnose nach McDonald-Kriterien (1 – 4) [52]
- MS-konsistente Läsion(en) im MRT
- EDSS-Wert zu Studienbeginn zwischen einschließlich 0 und 5
- zwei oder mehr klinische Schübe in den letzten drei Jahren mit mindestens einem klinischen Schub in den letzten 12 Monaten vor Randomisierung

oder

- ein oder mehrere klinische Schübe und ein oder mehrere neue Läsionen auf der MRT (Gd+ und/oder T2-hyperintense Läsionen) innerhalb der letzten zwei Jahre mit mindestens einem Ereignis in den 12 Monaten vor Randomisierung

Die Patienten und Patientinnen wurden aus den folgenden Gründen ausgeschlossen,

- wenn eine Diagnose der primär progredienten, sekundär progredienten oder progredienten schubförmigen MS vorlag,
- ein Schub innerhalb von 50 Tagen vor der Randomisierung aufgetreten war und / oder der Patient bzw. die Patientin sich von einem vorherigen Schub vor der Randomisierung nicht erholt hat.
- folgende Vorbehandlungen: Daclizumab oder andere Anti-CD25 monoklonale Antikörper, jede Art von Lebendimpfstoff vier Wochen vor der Randomisierung, vollständige lymphatische Bestrahlung, Cladribin, T-Zell- oder T-Zell-Rezeptor-Impfung, jeder therapeutische monoklonale Antikörper (Ausnahme Natalizumab),

Mitoxantron, Cyclophosphamid, Fingolimod oder Natalizumab (innerhalb eines Jahres vor der Randomisierung), Ciclosporin, Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil, i. v. Immunglobulin, Plasmapherese oder Zytopherese, sowie i. v. Kortikosteroide, orale Kortikosteroide oder Glatirameracetat (innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung).

Die Patienten und Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in einem 1 : 1-Verhältnis randomisiert:

- Daclizumab 150 mg s. c. einmal alle vier Wochen plus IFN β -1a Placebo (A-PLC) i. m. einmal wöchentlich

oder

- IFN β -1a 30 μ g i. m. einmal wöchentlich sowie Daclizumab-Placebo (D-PLC) s. c. einmal alle vier Wochen.

Es wurden 1 841 Patienten und Patientinnen weltweit in 246 Studienzentren in 28 Ländern randomisiert.

Die Behandlungsperiode in der Studie umfasste mindestens 96 Wochen und längstens 144 Wochen. Sobald der / die zuletzt eingeschlossene Patient bzw. Patientin seinen / ihren letzten Studienbesuch in Woche 96 hatte, wurde für alle Patienten und Patientinnen die Studie beendet. Die Studienbewertung fand zu Studienbeginn und ab dann alle vier Wochen statt.

Wenn ein Schub vermutet wurde, musste sich der Patient bzw. die Patientin einer nicht planmäßigen Beurteilung des Schubs innerhalb von 72 Stunden vom Beginn des Schubs unterziehen. Patienten und Patientinnen, die einen Schub erlitten, hatten die Möglichkeit, drei bis fünf Tage mit i. v. Methylprednison 1 000 mg/Tag behandelt zu werden. Es war erlaubt, die Dosis einmal täglich oder über den Tag verteilt einzunehmen. Die Prüfmedikation sollte dabei nicht unterbrochen werden.

Patienten und Patientinnen, die die Behandlungsperiode abgeschlossen hatten und die Einschlusskriterien der Open-Label-Erweiterungsstudie 205MS303 erfüllten, konnten die Behandlung mit Daclizumab fortsetzen. Patienten und Patientinnen, die nicht an der Open-Label-Erweiterungsstudie teilnahmen, verblieben in einer 24-wöchigen verblindeten Sicherheits-Follow-up-Periode. Diese Sicherheits-Follow-up-Periode bestand aus Studienbesuchen in Woche 8, 12, 16 und 24.

Patienten und Patientinnen, die die Studie vorzeitig abbrachen und in der Studie für die Follow-up-Periode blieben, hatten einen modifizierten Zeitplan für die Bewertung. Der modifizierte Zeitplan sah Studienbesuche in Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132 und 144 vor. Die Patienten und Patientinnen unterzogen sich allen bei diesen Studienbesuchen geplanten Bewertungen mit Ausnahme der Bewertung der Injektionsstelle. Die LFT-Bewertung wurde alle vier Wochen für vier Monate nach der letzten Dosis der Patienten und Patientinnen

durchgeführt. Patienten und Patientinnen, die dem modifizierten Zeitplan nicht zugestimmt haben, sollten mindestens sechs Monate ein Follow-up erhalten.

Der primäre Endpunkt war der Vergleich von Daclizumab und IFN β -1a bezüglich der Reduktion der jährlichen Schubraten. Die sekundären Endpunkte waren

- Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS
- MS-Schübe
- Timed 25-foot Walk Test (T25-FW)-Scores

Als weitere Endpunkte wurden Analysen bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit durchgeführt.

Studienpopulation

Es gab drei Analysepopulationen in der Studie DECIDE. Die Intention-to-Treat (ITT)-Population umfasste alle randomisierten Patienten und Patientinnen, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Patienten und Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, deren Behandlung sie bekommen hatten. Die per Protokoll-Population wurde definiert als Patienten und Patientinnen der ITT-Population, die folgenden Kriterien erfüllt haben:

1. MS-spezifische Krankheitsaktivität: Bestätigte MS-Diagnose (McDonald-Kriterien 1-4) und mit der MS konsistente Läsion(en) auf der MRT
2. EDSS-Wert zwischen einschließlich 0,0 und 5,0 zu Studienbeginn
3. Compliance bezüglich der Studienmedikation ≥ 90 % bis zur Woche 96
4. Kein permanenter Studienabbruch vor Woche 96

Die dritte Population ist die Sicherheits-Population, die alle randomisierten Patienten und Patientinnen, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, umfasste. Sie ist identisch mit der ITT-Population, die insgesamt 1 841 Patienten und Patientinnen umfasst. Dabei wurden 922 Patienten und Patientinnen in den IFN β -1a-Arm randomisiert und 919 Patienten und Patientinnen in den Daclizumab-Arm. Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier wird nur die für die vorgelegten Vergleiche relevante ITT-Population des IFN β -1a-Arm verwendet (N = 922).

Das mittlere Alter der Patienten und Patientinnen betrug 36,2 Jahre, die Mehrheit der Patienten und Patientinnen (63 %) waren jünger als 40 Jahre. Der Großteil der Population war weiblich (68 %), weiß (90 %) und alle Patienten und Patientinnen waren nicht-Hispanisch oder Latino. Der Hauptteil der Patienten und Patientinnen, die an dieser Studie teilnahmen, stammte nicht aus den USA (88 %). Der mittlere BMI betrug 24,77 kg/m² (SD: 5,1).

Die mittlere Zeit seit der MS-Diagnose betrug 4,1 Jahre (SD: 4,70) und die mittlere Anzahl der Jahre seit den ersten MS-Symptomen betrug 6,9 Jahre (SD: 6,28). Die Patienten und Patientinnen haben durchschnittlich 0,79 frühere DMTs eingenommen. Für alle Patienten und Patientinnen betrug die mittlere Anzahl der MS-Schübe innerhalb der letzten 12 Monate vor der Baseline-Erhebung 1,6 Schübe (SD: 0,75). Insgesamt lag der mittlere EDSS-Score aller Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen bei 2,54 Punkten (SD: 1,26). Die häufigste Kategorie des EDSS-Scores war 1,0 oder 1,5 Punkte (29 % der Patienten und Patientinnen insgesamt), gefolgt von der Kategorie 2,0 oder 2,5 Punkte (26 % der Patienten und Patientinnen insgesamt). Für die MRT-Ergebnisse zu Studienbeginn betrug die mittlere Anzahl der GdE-Läsionen 2,3 (SD: 5,85), wobei die Mehrheit der Patienten und Patientinnen zu Studienbeginn keine GdE-Läsion aufwies (54 % der Patienten und Patientinnen insgesamt). Das mittlere T2-Läsionsvolumen betrug 9946,9 mm³ (SD: 11805,84) und das mittlere normalisierte Gehirnvolumen 1495,8 cm³ (SD: 90,70).

4.3.2.3.2.1.2 Gematchter indirekter Vergleich

Design und Durchführung des gematchten indirekten Vergleiches

Für die Nutzenbewertung wurde von der Biogen GmbH aufgrund von fehlender direkter Evidenz gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT ein gematchter indirekter Vergleich durchgeführt.

Für diesen gematchten indirekten Vergleich wurden die patientenindividuellen Daten der Studie EVOLVE-MS-1 sowie des IFN β -1a-Arm der Studie DECIDE verwendet. Um die Nachteile einer fehlenden Randomisierung auszugleichen wurde der gematchte indirekte Vergleich mittels Propensity-Score-Matching adjustiert. Im Abschnitt 4.2.5.6 wurde das Vorgehen im Detail beschrieben.

Berücksichtigte Studiendauer

Die Studiendauer der Studie EVOLVE-MS-1 und DECIDE unterscheiden sich, wie unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.1.1 und Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.1 dargestellt, da die Studie DECIDE eine längere Studiendauer aufwies. Für den gematchten indirekten Vergleich wird der Vergleich bis zu Woche 96 stattfinden. Diese Dauer ist für MS-Studien akzeptabel.

Patientenrelevante Endpunkte

Für den gematchten indirekten Vergleich werden die folgenden Endpunkte verwendet:

Mortalität

Todesfälle

- Anzahl verstorbener Patienten und Patientinnen

Morbidität

Krankheitsschübe

- Anteil der Patienten und Patientinnen mit einem Schub
- Zeit bis zum ersten Schub
- Jährliche Schubrate

Behinderungsprogression mittels EDSS

- Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression
- Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression

Timed 25-Foot Walk (T25-FW)

- Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 %

Sicherheit

- Anteil der Patienten und Patientinnen mit unerwünschten Ereignissen (UE)
- Anteil der Patienten und Patientinnen mit schwerwiegenden UE (SUE)
- Anteil der Patienten und Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund von UE

Patientencharakteristika des gematchten indirekten Vergleiches

Durch das PSM wird eine Vergleichbarkeit der Studienpopulation der Studie EVOLVE-MS-1 sowie dem Interferon-Studienarm der Studie DECIDE anhand eines Propensity Scores erzielt. In Tabelle 4-52 werden die Patientencharakteristika vor und nach der Anwendung des PSM für den gematchten indirekten Vergleich dargestellt für die gesamte Studienpopulation sowie für die verwendeten Kovariaten.

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulation EVOLVE-MS-1 und DECIDE im Vergleich zur Population für den gematchten indirekten Vergleich – gematchter indirekter Vergleich

Charakteristika	Studienpopulationen DECIDE und EVOLVE-MS-1			Population gematchter indirekter Vergleich		
	IFN β -1a	DRF	SMD	IFN β -1a	DRF	SMD
N	922	1057		464	464	
Patientencharakteristika						
Alter (Jahre)	0,62126			0,04961		
n	922	1057		464	464	
MW (SD)	36,2 (9,32)	42,5 (10,78)		38,5 (9,10)	39,0 (10,65)	
Median	36,0	43,0		39,0	38,0	
Q1; Q3	29,0; 43,0	34,0; 51,0		32,0; 45,0	31,0; 47,0	
Min; Max	18; 56	18; 65		18; 56	18; 65	
Geschlecht; n (%)	-0,08487			0,02327		
Männlich	295 (32,0)	295 (27,9)		142 (30,6)	147 (31,7)	
Weiblich	627 (68,0)	762 (72,1)		322 (69,4)	317 (68,3)	
Region; n (%)	-0,73653			-0,09480		
Außerhalb der USA	813 (88,2)	604 (57,1)		374 (80,6)	356 (76,7)	
USA	109 (11,8)	453 (42,9)		90 (19,4)	108 (23,3)	
Krankheits- charakteristika						
Vorherige DMT- Therapie; n (%)	-0,61027			0,00000		
Nein	546 (59,2)	319 (30,2)		218 (47,0)	218 (47,0)	
Ja	376 (40,8)	738 (69,8)		246 (53,0)	246 (53,0)	
EDSS Wert zu Baseline	0,11002			-0,00980		
n	922	1057		464	464	
MW (SD)	2,5 (1,26)	2,7 (1,45)		2,6 (1,29)	2,6 (1,34)	
Median	2,3	2,5		2,5	2,5	
Q1; Q3	1,5; 3,5	1,5; 3,5		1,5; 3,5	1,5; 3,5	
Min; Max	0; 6	0; 6		0; 6	0; 6	
Zeit seit MS-Diagnose (Jahre)	0,57088			0,02498		
n	922	1056		464	464	
MW (SD)	4,1 (4,70)	7,6 (7,33)		5,2 (5,13)	5,4 (6,05)	
Median	2,0	6,0		4,0	3,0	
Q1; Q3	1,0; 6,0	1,0; 12,0		1,0; 8,0	0,0; 9,0	

Charakteristika	Studienpopulationen DECIDE und EVOLVE-MS-1			Population gematchter indirekter Vergleich		
	IFN β -1a	DRF	SMD	IFN β -1a	DRF	SMD
N	922	1057		464	464	
Min; Max	0; 26	0; 44		0; 26	0; 32	
Anzahl an Schüben in den vergangenen 12 Monaten			-1,14432			-0,04740
n	922	1057		464	464	
MW (SD)	1,6 (0,75)	0,7 (0,77)		1,2 (0,56)	1,2 (0,78)	
Median	1,0	1,0		1,0	1,0	
Q1; Q3	1,0; 2,0	0,0; 1,0		1,0; 1,0	1,0; 2,0	
Min; Max	0; 6	0; 5		0; 5	0; 5	
Anzahl GdE-Läsionen			-0,23751			-0,00748
n	909	1053		464	464	
MW (SD)	2,3 (5,85)	1,1 (3,52)		1,6 (4,01)	1,6 (4,62)	
Median	0,0	0,0		0,0	0,0	
Q1; Q3	0,0; 2,0	0,0; 1,0		0,0; 2,0	0,0; 1,0	
Min; Max	0; 92	0; 61		0; 52	0; 61	
Volumen der T2 Läsionen (cm³)			0,26339			0,04398
n	908	1056		464	464	
MW (SD)	9946,9 (11805,84)	13415,0 (14236,33)		11202,4 (12893,02)	11760,3 (12477,64)	
Median	5878,5	8339,5		6250,5	7465,0	
Q1; Q3	2101,5; 14083,0	3306,0; 18701,0		2369,0; 16648,5	3006,0; 16519,5	
Min; Max	9; 99205	83; 95463		9; 99205	232; 76644	
DMT: Disease-Modifying Treatment (krankheitsmodifizierende Therapie); DRF: Diroximelfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; GdE: Gadolinium-Enhancing (Gadolinium-verstärkte); IFN: Interferon; Max: Maximum; Min: Minimum; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Population; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quellen: Zusätzliche statistische Auswertung gematchter indirekter Vergleich [35]						

Für das PSM Model wurden die in Abschnitt 4.2.5.6 definierten Kovariaten beschrieben. Durch das Matching ist eine Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen gegeben. Mit SMDs von durchgängig $< 0,1$ ist die Balanciertheit bezüglich der identifizierten und im PSM verwendeten Confounder gegeben [29]. Daher ist von einer Balanciertheit des durchgeführten gemachten indirekten Vergleiches auszugehen (siehe Tabelle 4-52). Dieses wird ebenfalls ersichtlich durch die Verbesserung der Überlappung der Patientenpopulationen vor und nach dem Matching

(siehe Abbildung 4-9 und Abbildung 4-10). Mit einer Überlappung von 86,7% ist eine gute Überlappung für beide Populationen nach dem Matching gegeben.

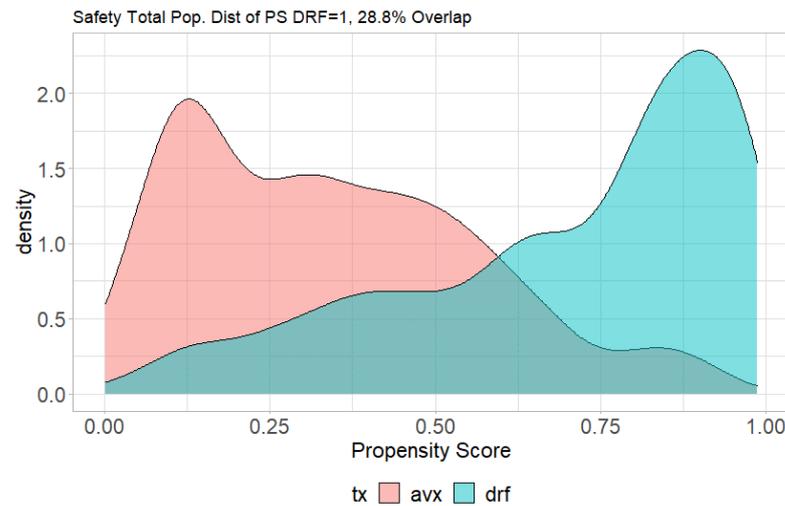


Abbildung 4-9: Überlappung der Patientenpopulationen vor dem Matching

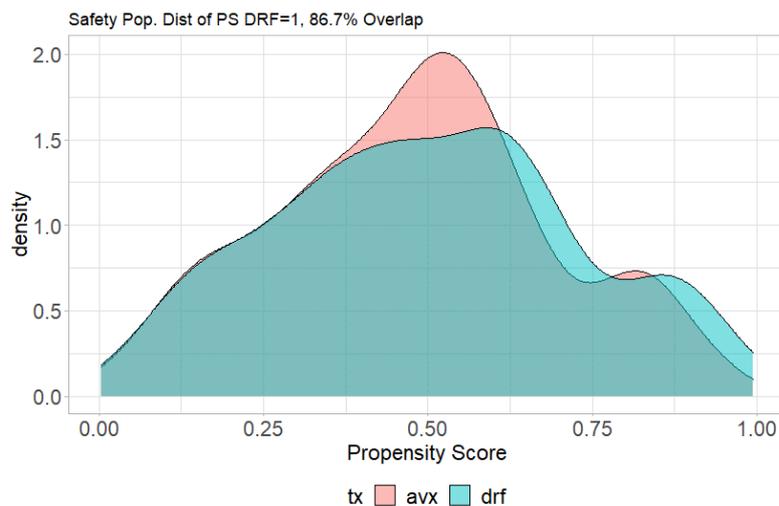


Abbildung 4-10: Überlappung der Patientenpopulationen nach dem Matching

In der nachfolgenden Tabelle 4-53 werden die Charakteristika der Patientenpopulationen der Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE dargestellt, die nicht im Matching berücksichtigt wurden. Aus der Studie EVOLVE-MS-1 wurden 593 Patienten und Patientinnen und aus der Studie DECIDE 458 Patienten und Patientinnen nicht für das Matching verwendet.

Tabelle 4-53: Charakterisierung der ungematchten Studienpopulation von EVOLVE-MS-1 und DECIDE – gematchter indirekter Vergleich

Charakteristika	Ungematchte Population	
	DECIDE IFN β -1a	EVOLVE-MS-1 DRF
N	458	593
Patientencharakteristika		
Alter (Jahre)		
n	458	593
MW (SD)	33,9 (8,95)	45,3 (10,08)
Median	33,0	46,0
Q1; Q3	27,0; 40,0	38,0; 53,0
Min; Max	18; 55	19; 65
Geschlecht; n (%)		
Männlich	153 (33,4)	148 (25,0)
Weiblich	305 (66,6)	445 (75,0)
Region; n (%)		
Außerhalb der USA	439 (95,9)	248 (41,8)
USA	19 (4,1)	345 (58,2)
Krankheitscharakteristika		
Vorherige DMT-Therapie; n (%)		
Nein	328 (71,6)	101 (17,0)
Ja	130 (28,4)	492 (83,0)
EDSS Wert zu Baseline		
n	458	593
MW (SD)	2,5 (1,21)	2,8 (1,53)
Median	2,0	2,5
Q1; Q3	1,5; 3,5	1,5; 3,5
Min; Max	0; 6	0; 6
Zeit seit MS-Diagnose (Jahre)		
n	458	592
MW (SD)	3,0 (3,91)	9,4 (7,76)
Median	1,0	8,0
Q1; Q3	0,0; 4,0	3,0; 14,0
Min; Max	0; 23	0; 44
Anzahl an Schüben in den vergangenen 12 Monaten		

Charakteristika	Ungematchte Population	
	DECIDE IFN β -1a	EVOLVE-MS-1 DRF
n	458	593
MW (SD)	1,9 (0,75)	0,3 (0,49)
Median	2,0	0,0
Q1; Q3	1,0; 2,0	0,0; 1,0
Min; Max	0; 6	0; 2
Anzahl GdE-Läsionen		
n	445	589
MW (SD)	2,9 (7,22)	0,8 (2,25)
Median	0,0	0,0
Q1; Q3	0,0; 3,0	0,0; 0,0
Min; Max	0; 92	0; 26
Volumen der T2 Läsionen (cm³)		
n	444	592
MW (SD)	8634,8 (10404,41)	14711,8 (15361,91)
Median	5216,0	9326,5
Q1; Q3	1891,0; 11707,5	3516,5; 21064,5
Min; Max	17; 93274	83; 95463
DMT: Disease-Modifying Treatment (krankheitsmodifizierende Therapie); DRF: Diroximelfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; GdE: Gadolinium-Enhancing (Gadolinium-verstärkte); IFN: Interferon; Max: Maximum; Min: Minimum; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Population; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		
Quellen: Zusätzliche statistische Auswertung gematchter indirekter Vergleich [35]		

Tabelle 4-54: Charakterisierung der Interventionen – Gematchter indirekter Vergleich

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Gematchter indirekter Vergleich (DRF vs. IFN β -1a)	462 mg DRF BID	IFN β -1a 30 μ g einmal wöchentlich i. m.	De Novo Patienten und Patientinnen aus der Studie EVOLVE-MS-1 erhalten an Tag 1 – Tag 7: 231 mg DRF BID Rollover Patienten und Patientinnen aus der EVOLVE-MS-1 starten an Tag 1 mit 462 mg DRF BID Die Einnahme war kontinuierlich über 96 Wochen

Patienten und Patientinnen im Vergleichsarm erhielten einmal wöchentlich eine i. m.-Injektion (IFN β -1a) und alle vier Wochen eine s. c.-Injektion (D-PLC). Die Einnahme war kontinuierlich über 96 bis 144 Wochen
A-PLC: Avonex™-Placebo; BID: <i>Bis In Die</i> (zweimal täglich); DMF: Dimethylfumarat; D-PLC: Daclizumab-Placebo; DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; i. m.: intramuskulär; s. c.: subkutan

4.3.2.3.2.1.3 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE untersuchen die Dosierungen, die den in Deutschland zugelassenen Medikamentendosierungen entsprechen. Die Operationalisierungen der in den Studien erhobenen Endpunkte (z. B. Schübe und Behinderungsprogression) entsprechen den in Deutschland üblichen Operationalisierungen.

Beide Studien wurden auch in deutschen Studienzentren durchgeführt. Die Patienten und Patientinnen in der Studie EVOLVE-MS-1 und DECIDE – 92,0 % bzw. 90 % haben ihre Hauptabstammung als „weiß“ angegeben und waren zu 96,2 % bzw. 100 % nicht hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung.

Die Diagnosestellung erfolgte in der Studie DECIDE mittels der McDonald-Kriterien von 2005 in der Studie EVOLVE-MS-1 mittels der von 2010. Obwohl die McDonald-Kriterien im Jahr 2017 eine Revision erfahren haben [53], erfüllen die Patientenpopulationen auch die vereinfachten Kriterien von 2017

Die Patientencharakteristika der Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE werden zudem der aktuellen Auswertung von 2020 des deutschen MS-Registers gegenübergestellt. Grundlage der Gegenüberstellung und Basis für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bilden hierbei das Alter, die Geschlechterverteilung sowie die Krankheitsschwere (operationalisiert als EDSS-Wert zu Studienbeginn bzw. medianer Wert im deutschen MS-Register). Das deutsche MS-Register kann als valide Quelle für Daten zur MS in Deutschland betrachtet werden.

Tabelle 4-55: Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien im Vergleich zum deutschen MS Register

Merkmal	Erwachsene Patienten und Patientinnen mit RRMS				Deutsches MS Register
	EVOLVE-MS-1		DECIDE		
	Studienpopulation	Gematchte Population	Studienpopulation	Gematchte Population	
Geschlechterverteilung (Anteil Frauen), %	72,1	68,3	68	69,4	71,3
Alter (Jahre), MW (SD)	42,5 (10,78)	39,0 (10,65)	36,2 (9,32)	38,5 (9,10)	47,1 (12,4)
EDSS-Score, Median	2,5	2,5	2,3	2,5	2
EDSS: Expanded Disability Status Scale; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose); SD: Standardabweichung Quellen: Tabelle 4-52, [54]					

Sowohl die ursprünglichen Studienpopulationen als auch die gematchte Population der Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE sind in Bezug auf Alter, Geschlechterverteilung und EDSS-Wert mit den durchschnittlichen Werten des deutschen MS-Registers vergleichbar.

Es kann in der Gesamtschau von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-56: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie							
ALK8700-301 (EVOLVE-MS-1)	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
205MS301 (DECIDE)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gematchter indirekter Vergleich							
DRF vs. IFN β -1a	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie EVOLVE-MS-1 handelt es sich um eine offene einarmige Studie zur Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von DRF bei Erwachsenen mit RRMS. Die Patienten und Patientinnen und die behandelnden Personen waren entsprechend nicht verblindet. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne einen entsprechenden Vergleichsarm ist generell das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzuschätzen.

Die Studie 205MS301 (DECIDE) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclizumab als Monotherapie im Vergleich zu IFN β -1a bei Patienten und Patientinnen mit RRMS. Die Patienten und Patientinnen wurden im Verhältnis 1 : 1 über 96 bis 144 Wochen randomisiert. Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein Interaktives Voice-Response-System (Sprachsteuerungssystem/IVRS) generiert. Die Randomisierung wurde nach Studienzentrum und IFN β -Vorbehandlung mittels permutierter Blockrandomisierung stratifiziert. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Beim durchgeführten gematchten indirekten Vergleich wird das Verzerrungspotenzial konservativ als hoch eingestuft, obwohl die Unsicherheiten mittels statistischer Methoden durch das Propensity-Score-Matching bestmöglichst minimiert wurden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Hauptanalyse: gematchter indirekter Vergleich)

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.

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

Tabelle 4-57: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Patientenrelevante Endpunkte	EVOLVE-MS-1	DECIDE	Gematchter indirekter Vergleich
Mortalität			
Anzahl Todesfälle	•	•	•
Morbidität			
Anteil Patienten und Patientinnen mit Schüben	•	•	•
Jährliche Schubrate	•	•	•
Behinderungsprogression mittels EDSS	•	•	•
T25-FW	•	•	•
EQ-5D 5L VAS ^a	•	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-12	•	_b	_b
Sicherheit			
UE	•	•	•
SUE	•	•	•
Therapieabbrüche aufgrund von UE	•	•	•
AESI	•	_c	_c
<p>•: Endpunkt wurde in der Studie erhoben; -: Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben</p> <p>^a In der Studie DECIDE wurde der EQ-5D 3L verwendet und ein Vergleich mit dem EQ-5D 5L ist somit nicht möglich.</p> <p>^b In der Studie DECIDE wurde der SF-12 nicht verwendet und ein Vergleich mit dem SF-12 ist somit nicht möglich.</p> <p>^c In der Studie DECIDE wurden die AESI für Daclizumab festgelegt. Da dieser Studienarm nicht im gematchten indirekten Vergleich verwendet wird und außerdem eine Vergleichbarkeit der AESI nicht gegeben ist, wird auf eine Darstellung verzichtet.</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D 5L: Euroqol Group Health Outcome Measure (5-Level); SF-12: Short Form Health Survey-12; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>			

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Todesfälle – 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 4-58: Operationalisierung „Todesfälle“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-MS-1	<p>Die Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbeobachtungen erfasst. Todesfälle zählten im Verlauf der Studie zu den SUE. SUE wie auch UE wurden als TEAE definiert, und daher als UE, die am Tag der ersten Dosis von DRF oder danach begannen oder sich verschlechterten.</p> <p><u>Patientenpopulation (Gesamtpopulation):</u> Sicherheitspopulation: Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis von DRF erhalten haben.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Relevant für die Analyse sind jene UE (TEAE), die am Tag der ersten Dosis von DRF oder danach begannen oder sich verschlechterten. Der Zeitraum betrug für alle Patientengruppen 96 Wochen Behandlung zusätzlich zu einer Nachbeobachtung von 2 Wochen.</p> <p>Es wurden folgende Zeiträume für die Analysen berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsperiode: Tag 1 (Woche 1) bis einschließlich Woche 96 • Nachbeobachtungszeit: 2 Wochen nach Behandlungsende <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl verstorbener Patienten und Patientinnen <p><u>Statistische Methoden:</u> Es erfolgte eine zusammenfassende deskriptive Darstellung (Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten und Patientinnen pro Kategorie für kategorische Variablen) für die Gesamtpopulation.</p>
DECIDE	<p>Es wurden im Rahmen des Monitorings für UE alle Todesfälle erfasst. Zusätzlich wurden die Todesursachen dokumentiert.</p> <p><u>Patientenpopulation (Gesamtpopulation):</u> Sicherheitspopulation: Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis von IFN β-1a erhalten haben.</p> <p><u>Patientengruppen:</u> Die Auswertung der Sicherheit erfolgte innerhalb des IFN β-1a-Arms.</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u> Die Sicherheitsanalysen umfassen alle Sicherheitsdaten, die während des Behandlungszeitraums von mindestens 96 bis maximal 144 Wochen gesammelt wurden, und alle Sicherheits-Visiten im Follow-up von 24 Wochen.</p> <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl verstorbener Patienten und Patientinnen <p><u>Statistische Methoden:</u> Es erfolgte eine zusammenfassende deskriptive Darstellung (Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten und Patientinnen pro Kategorie für kategorische Variablen) für die Gesamtpopulation.</p>

Studie	Operationalisierung
Gematchter indirekter Vergleich	<p>Der gematchte indirekte Vergleich beruht auf den jeweiligen Studienarmen von EVOLVE-MS-1 (DRF) und DECIDE (IFN β-1a). Detaillierte Informationen zur Erhebung des jeweiligen Endpunktes sind zuvor dargestellt.</p> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <p>Population des gematchten indirekten Vergleiches: Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis von DRF oder IFN β-1a erhalten haben.</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Der Vergleich wird über einen Zeitraum von 96 Wochen durchgeführt.</p> <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl verstorbener Patienten und Patientinnen <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>RR und ARR wurden mit einem log-binomialen Modell, adjustiert nach „Matched-pair“ Korrelation, bestimmt. OR wurde mit einem logit-binomialen Modell, adjustiert nach „Matched-pair“ Korrelation, berechnet. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Nullzellenkorrektur von 0,5 für jede der Zellen angewendet.</p>
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event (therapiebezogenes unerwünschtes Ereignis); UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

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.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie						
EVOLVE-MS-1	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
DECIDE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gematchter indirekter Vergleich						
DRF vs. IFN β -1a	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat						

Bei der Studie EVOLVE-MS-1 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Die Endpunkterheber und -erheberinnen waren dementsprechend nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Die Erfassung von Todesfällen ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren, trotz des offenen Studiendesigns ohne Kontrollarm ist für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Die Studie DECIDE erfolgte doppelblind, d. h. die Patienten und Patientinnen und das gesamte Studienpersonal waren bezüglich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher ist für diesen Endpunkt mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Der gematchte indirekte Vergleich ist konservativ per se als potenziell hoch verzerrt einzustufen.

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.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Todesfälle“ – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

Todesfälle			DRF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	IFN β -1a 464	DRF 464	RR	OR	ARR
Gestorben n (%)	1 (0,2)	3 (0,6)	3 [0,312; 28,841] 0,3414	3,013 [0,311; 29,179] 0,3411	0,004 [-0,004; 0,013] 0,3168
Die absolute Risikoreduktion (ARR), das relative Risiko (RR) und das Odds Ratio (OR) wurden auf Grundlage eine log-binomialen Modells mit Anpassung für die „Matched-pair“ Korrelation berechnet. ARR: Absolute Risikoreduktion; DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]					

Insgesamt sind 4 Patienten und Patientinnen (3 Patienten und Patientinnen in der DRF-Gruppe und 1 Patient bzw. Patientin in der IFN β -1a-Gruppe) in der gematchten Population verstorben.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht statistisch signifikant.

In der nachfolgenden Tabelle 4-61 werden die ursprünglichen Daten der Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE zu Todesfällen gezeigt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Todesfälle“ – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1, DECIDE)

Todesfälle		
	EVOLVE-MS-1 DRF (Gesamtpopulation)	DECIDE IFN β-1a (ITT-Population)
N	1057	922
n (%)	4 (0,4)	4 (< 1)
DRF: Diroximelfumarat; ITT: Intention to Treat; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation Quelle: EVOLVE-MS-1: CSR ALK8700-A301 Abschnitt 12.2.1 [6] DECIDE: CSR 205MS301 Abschnitt 12.2.1 [7]		

Die Todesursachen für diese 4 Patienten und Patientinnen EVOLVE-MS-1 waren Sturz, hypertensive Herzerkrankung, bakterielle Lungenentzündung sowie Herzstillstand. Alle Ereignisse wurden vom Prüfarzt bzw. der Prüfarztin als unabhängig von der Studienbehandlung eingestuft.

In der Studie DECIDE verstarben 4 Patienten und Patientinnen. Diese Todesfälle standen in keinem Zusammenhang mit der Studienbehandlung und gingen zurück auf einen Herzinfarkt, eine Peritonitis, einen Suizid sowie einen Fall von metastasierendem Pankreaskrebs.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

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

4.3.2.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.2.1 Schübe – 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 4-62: Operationalisierung von „Schübe“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-MS-1	<p>Ein Schub wurde wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die nicht in Verbindung mit Fieber oder einer Infektion stehen, mindestens 24 Stunden anhalten und eines der folgenden Merkmale haben: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neue objektive neurologische Befunde, die nach Beurteilung durch den behandelnden Neurologen funktionell mit den Befunden auf der EDSS (durchgeführt innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn) übereinstimmen und mit einem Anstieg von 0,5 im Gesamtscore gegenüber der vorherigen Visite. ○ Ein Anstieg von ≥ 2 in einem FS-Subscore mit Ausnahme von Blasenfunktions- und kognitiven Veränderungen. ○ Ein Anstieg von ≥ 1 in 2 FS-Subscores mit Ausnahme von Blasenfunktions- und kognitiven Veränderungen. <p>Neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die sich über Monate hin stufenweise verschlechtert haben, werden als Voranschreiten der Erkrankung und nicht als akuter Schub betrachtet. Neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die sich weniger als 30 Tage nach dem Eintreten eines Schubes (nach obiger Definition) manifestieren, werden als Auswirkungen des gleichen Schubes betrachtet (z. B. wenn 2 Schübe ihren Beginn innerhalb von ≤ 29 Tagen voneinander haben, werden diese als 1 Schub gewertet und der Tag des Beginns des erstens Schubes markiert den Beginn des gewerteten Schubes).</p> <p>Die Schübe, die nach dem Wechsel auf eine alternative Medikation aufgetreten sind, wurden aus der primären Analyse ausgeschlossen. Die Zeit der Patienten und Patientinnen in der Studie wurde nach dem Start der alternativen Medikation zensiert.</p> <p><u>Patientenpopulation (Gesamtpopulation):</u> ITT-Population: Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis von DRF erhalten haben.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Behandlungsperiode: Tag 1 (Woche 1) bis einschließlich Woche 96</p> <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil Patienten und Patientinnen mit Schüben (Schubfrequenz) • Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit Schüben (in Woche 48 und Woche 96) • Zeit bis zum ersten Schub • Jährliche Schubrate <p><u>Statistische Methoden:</u> Schübe werden als Schubfrequenz (0, 1, 2, 3, ≥ 4) pro Patient bzw. Patientin zusammengefasst, zusätzlich wird der geschätzte Anteil an Patienten und Patientinnen, welche einen Schub in Woche 48 oder Woche 96 erlitten haben, mittels der Kaplan-Meier-Methode berichtet.</p> <p>Die jährliche Schubrate pro Patientengruppe wird berechnet als Gesamtzahl an Schüben in der jeweiligen Gruppe geteilt durch die Anzahl der Patientenjahre innerhalb der Studie.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zusätzlich wird die Schubrate pro Patient bzw. Patientin berechnet, indem die Anzahl der Schübe für diesen Patienten bzw. diese Patientin geteilt durch die Anzahl der beobachteten Patientenjahre. Basierend auf diesen individuellen Schubraten wird der Durchschnitt und Median dargestellt.</p>
DECIDE	<p>Ein Schub wurde definiert als neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die nicht in Verbindung mit Fieber oder einer Infektion stehen, mindestens 24 Stunden anhalten und durch neu festgestellte objektive neurologische Befunde des unabhängig untersuchenden Neurologen unterstützt werden. Der unabhängig untersuchende Neurologe war für die neurologische Beurteilung von Befunden in der Studie zuständig, jedoch in keiner Weise an der klinischen Versorgung der Patienten und Patientinnen beteiligt.</p> <p>Die Schubrate gibt an, wie viele Schübe bei dem jeweiligen Patienten bzw. der jeweiligen Patientin innerhalb eines Jahres aufgetreten sind (Schubrate = Anzahl Schübe/Jahr).</p> <p>Patienten und Patientinnen, die während der Studienlaufzeit einen Schub erlitten haben, mussten sich bei der behandelnden Krankenschwester oder dem behandelnden Neurologen so schnell wie möglich, auf jeden Fall aber innerhalb von 48 Stunden nach dem Auftreten der Symptome melden. Ein standardisierter Fragebogen wurde ausgefüllt. Alle Schübe mussten aufgezeichnet werden. Die Studienprüfärzte wurden angewiesen, den Schub als unerwünschtes Ereignis zu dokumentieren, sobald ein MS-Schub vermutet wurde, selbst wenn die Protokolldefinition eines MS-Schubs nicht ausreichend erfüllt wurde. Wenn ein Schub von einem Patienten bzw. einer Patientin gemeldet wurde, wurde der Patient bzw. die Patientin vom behandelnden Neurologen so schnell wie möglich und innerhalb von 72 Stunden nach dem Auftreten des potenziellen Schubs untersucht. Der für die neurologischen Beurteilung der Befunde zuständige unabhängige Neurologe untersuchte den betroffenen Patienten bzw. die betroffene Patientin ebenfalls ausführlich innerhalb von fünf Tagen nach Auftreten der Symptome und stellte den EDSS-Wert fest, um zu entscheiden, ob ein vermuteter protokolldefinierter Schub aufgetreten war. Dieser objektive Befund des unabhängig untersuchenden Neurologen wurde dem behandelnden Neurologen für die Beurteilung der Behandlung mittels Quelldaten übermittelt. Wenn der unabhängig untersuchende Neurologe die durch den behandelnden Neurologen neu festgestellten objektiven neurologischen Befunde bestätigt hat, wurden alle Informationen an das INEC gesendet. Das INEC entschied dann, ob es sich um einen „per Protokoll“ definierten Schub handelt.</p> <p>Nur per Protokoll definierte Schübe bis zum Ende der Behandlungsperiode, die vom INEC als solche bestätigt wurden, wurden in die primäre Analyse eingeschlossen. Neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die sich weniger als 30 Tage nach dem Auftreten eines Schubs (per Protokoll definiert) manifestierten, wurden als Auswirkungen des gleichen Schubs betrachtet.</p> <p>Die Schübe, die nach dem Wechsel auf eine alternative Medikation aufgetreten sind, wurden aus der primären Analyse ausgeschlossen. Die Zeit der Patienten und Patientinnen in der Studie wurde nach dem Start der alternativen Medikation zensiert.</p> <p><u>Patientenpopulation</u></p> <p>ITT-Population: Die Analyse basiert auf den Schüben, die vom INEC bestätigt wurden und schließt alle Patienten und Patientinnen der ITT-Population (identisch mit der Sicherheitspopulation) zwischen dem Tag der ersten Dosis und der Zeit der Zensierung ein. Es wurden keine Daten imputiert.</p> <p><u>Patientengruppen</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte innerhalb des IFN β-1a-Arms.</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Behandlungsperiode: Tag 0 (Woche 0, Tag der ersten Dosis) bis Woche 144 oder bis der letzte Patient bzw. die letzte Patientin die Visite in Woche 96 abgeschlossen hatte, je nachdem, was früher eintrat (mindestens Woche 96 und bis maximal Woche 144).</p> <p><u>Variablen</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil Patienten und Patientinnen mit Schüben (Schubfrequenz) • Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit Schüben (in Woche 48 und Woche 96) • Zeit bis zum ersten Schub • Jährliche Schubrate <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Es erfolgte eine zusammenfassende deskriptive Darstellung (n, MW, SD, Median, Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten und Patientinnen pro Kategorie für kategorische Variablen) für die ITT-Population. Es wurden keine statistischen Tests durchgeführt, da nur ein Studienarm dargestellt wird.</p> <p>Wenn ein Patient bzw. eine Patientin vorzeitig aus der Studie ausschied und keinen Protokolldefinierten Schub erlitten hatte, der vom INEC vor dem Studienabbruch bestätigt wurde, wurde der Patient bzw. die Patientin am Ende der Behandlungsperiode zensiert. Patienten und Patientinnen, die auf eine alternative Medikation gewechselt haben, wurden ebenfalls zensiert.</p>
Gematchter indirekter Vergleich	<p>Der gematchte indirekte Vergleich beruht auf den jeweiligen Studienarmen von EVOLVE-MS-1 (DRF) und DECIDE (IFN β-1a). Detaillierte Informationen zur Erhebung des jeweiligen Endpunktes sind zuvor dargestellt. Aus medizinischer Sicht sind die Schubdefinitionen der beiden Studien als äquivalent zu betrachten.</p> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <p>Population des gematchten indirekten Vergleiches: Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis von DRF oder IFN β-1a erhalten haben.</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Der Vergleich wird über einen Zeitraum von 96 Wochen durchgeführt.</p> <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil Patienten und Patientinnen mit Schüben (Schubfrequenz) • Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit Schüben (in Woche 48 und Woche 96) • Zeit bis zum ersten Schub • Jährliche Schubrate <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Zur Bestätigung der Robustheit der Ergebnisse wird ein multivariates Regressionsmodell mit Confounder-Adjustierung sowie ein naiver Vergleich ohne Confounder-Adjustierung durchgeführt.</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Propensity Score Matching: Der Anteil Patienten und Patientinnen mit Schüben wurde mit Kaplan-Meier-Methode geschätzt. RR, OR und ARR wurden aus einem log- bzw. logit-binomialen Modell mit Adjustierung für eine „Matched-pair“ Korrelation berechnet. Die jährliche Schubrate wurde geschätzt unter Verwendung eines negativen binomialen Regressionsmodells mit Offset und Adjustierung für „Matched-pair“ Korrelation. Das Hazard Ratio wurde mit einem Cox proportional Hazard Modell, adjustiert nach „Matched-pair“ Korrelation, berechnet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Regressionsanalyse: Die jährliche Schubrate wird geschätzt unter Verwendung eines negativen binomialen Regressionsmodells mit Offset und adjustiert nach Alter, Geschlecht, Region, vorherige krankheitsmodifizierende Therapie, EDSS-Wert zu Baseline, Jahre seit der MS-Diagnose, Anzahl an Schüben in den vergangenen 12 Monaten, Anzahl an Gadolinium-anreichernden Läsionen und Volumen der T2-Läsionen berechnet. Das ARR, RR und OR wurden geschätzt mit einem log-bzw. logit-binomialen Modell, adjustiert nach Alter, Geschlecht, Region, vorherige krankheitsmodifizierende Therapie, EDSS-Wert zu Baseline, Jahre seit der MS-Diagnose, Anzahl an Schüben in den vergangenen 12 Monaten, Anzahl an Gadolinium-anreichernden Läsionen und Volumen der T2-Läsionen.</p> <p>Naiver indirekter Vergleich: Die jährliche Schubrate wurde unter Verwendung eines negativen binomialen Regressionsmodells mit Offset geschätzt, es wurde keine Adjustierung vorgenommen. ARR, RR und OR wurden geschätzt aus einem log- bzw. logit-binomialen Modell. Es wurde keine Adjustierung vorgenommen.</p>
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DRF: Diroximelfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FS: Funktionssystemscore; INEC: Independent Neurology Evaluation Committee; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung</p>	

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.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schübe“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie						
EVOLVE-MS-1	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
DECIDE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gematchter indirekter Vergleich						
DRF vs. IFN β -1a	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat						

Bei der Studie EVOLVE-MS-1 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Die Endpunkterheber und -erheberinnen waren dementsprechend nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen nicht vor. Insgesamt ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollarm für den Endpunkt der Schübe von einer hohen Verzerrung auszugehen.

Die Studie DECIDE wurde doppelblind durchgeführt, d. h. die Patienten und Patientinnen und das gesamte Studienpersonal waren bezüglich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt der Schübe ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Der gematchte indirekte Vergleich ist konservativ per se als potenziell hoch verzerrt einzustufen.

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.

Tabelle 4-64: Zusammenfassung Schübe und jährliche Schubrate – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

Gematchter indirekter Vergleich	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464
Anzahl Patienten und Patientinnen mit Schüben (Schubfrequenz); n (%)		
≥ 1	186 (40,1)	97 (20,9)
0	278 (59,9)	367 (79,1)
1	116 (25,0)	68 (14,7)
2	42 (9,1)	22 (4,7)
3	19 (4,1)	5 (1,1)
≥ 4	9 (1,9)	2 (0,4)
Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen in Woche 48^a; n (%) [95 %-KI]		
Mit Schub	113 (25,5%) [21,7%; 29,9%]	74 (16,6%) [13,4%; 20,4%]
Schub-frei	311 (74,5%) [78,3%; 70,1%]	354 (83,4%) [86,6%; 79,6%]
Schub-Risiko zu Woche 48^b		
Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit Schüben [95 %-KI] p-Wert	0,244 [0,207; 0,286] < 0,0001	0,159 [0,129; 0,197] < 0,0001
DRF vs. IFN β-1a Absolute Risikoreduktion (ARR) [95 %-KI] p-Wert	-0,084 [-0,133; -0,035] 0,0008	
DRF vs. IFN β-1a Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert	0,655 [0,509; 0,843] 0,0010	
DRF vs. IFN β-1a Odds Ratio (OR) [95 %-KI] p-Wert	0,589 [0,431; 0,806] 0,0009	
Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen in Woche 96^a; n (%) [95 %-KI]		
Mit Schub	167 (39,2%) [34,7%; 44%]	95 (22,2%) [18,5%; 26,5%]
Schub-frei	227 (60,8%) [65,3%; 56%]	260 (77,8%) [81,5%; 73,5%]

Gematchter indirekter Vergleich	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464
Schub-Risiko zu Woche 96^b		
Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit Schüben [95 %-KI] p-Wert	0,36 [0,319; 0,406] < 0,0001	0,205 [0,171; 0,245] < 0,0001
DRF vs. IFN β-1a Absolute Risikoreduktion (ARR) [95 %-KI] p-Wert	-0,155 [-0,209; -0,101] < 0,0001	
DRF vs. IFN β-1a Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert	0,569 [0,463; 0,699] < 0,0001	
DRF vs. IFN β-1a Odds Ratio (OR) [95 %-KI] p-Wert	0,458 [0,346; 0,606] < 0,0001	
Zeit bis zum ersten Schub (Tage); n [95 %-KI]		
10. Perzentil	105 [59; 128]	152 [106; 210]
25. Perzentil	331 [251; 418]	NA [573; NA]
Median	1018 [895; NA]	NA [NA; NA]
75. Perzentil	NA [1018; NA]	NA [NA; NA]
90. Perzentil	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jährliche Schubrate		
Anzahl an Schüben (gesamt)	295	139
Gesamtanzahl an nachfolgenden Patientenjahren	938,2	768,3
Jährliche Schubrate (unadjustiert)	0,31	0,18
Jährliche Schubrate (adjustiert)^c	0,3372	0,1830
[95 %-KI]	0,2923; 0,3890	0,1471; 0,2277
DRF vs. IFN β-1a Rate Ratio^{c, d} [95 %-KI] p-Wert	0,5428 [0,4208; 0,7001] < 0,0001	

Jährliche Schubrate auf Patienten- und Patientinnen-Ebene		
n	464	464
MW (SD)	0,47 (1,223)	0,21 (0,598)
Median	0,00	0,00
25. Perzentil; 75. Perzentil	0,00; 0,48	0,00; 0,00
Min, Max	0,0; 12,6	0,0; 7,6

^a Berechnung nach Kaplan-Meier-Methode

^b Bewertung von Schüben als binäres Ergebnis, Absolute Risikoreduktion (ARR), relatives Risiko (RR) und Odds Ratio (OR) geschätzt aus einem log- bzw. logit-binomialen Modell mit Adjustierung für „Matched-Pair“-Korrelation, $ARR < 0$, $RR < 1$ und $OR < 1$ favorisieren DRF

^c Geschätzt unter Verwendung eines negativen binomialen Regressionsmodells mit Offset und Adjustierung für eine „Matched-Pair“-Korrelation, Schübe wurden während des gesamten Follow-up-Zeitraums aggregiert

^d Rate Ratio < 1 zeigt einen Vorteil für DRF, die jährliche Schubrate und das Rate Ratio wurden geschätzt unter Verwendung eines negativen binomialen Regressionsmodells mit Offset und Adjustierung für „Matched-pair“-Korrelation.

ARR: Absolute Risikoreduktion; DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; NA: not available (nicht verfügbar); ; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung

Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]

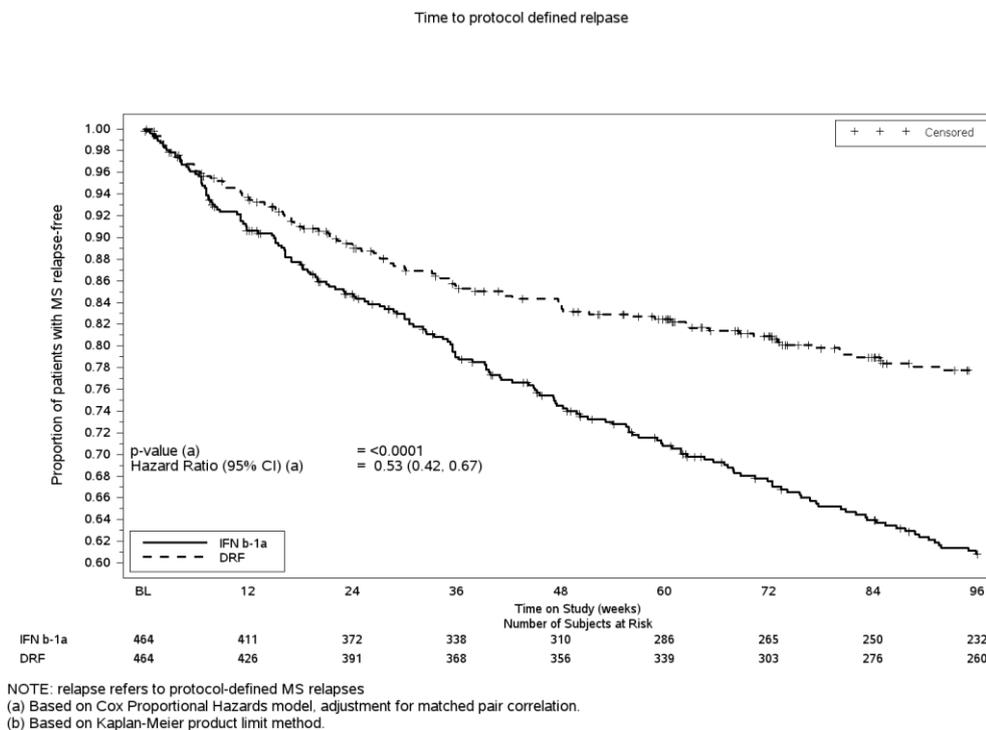


Abbildung 4-11: Zeit bis zum Schub – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]

Die Anzahl der Patienten und Patientinnen mit mindestens einem Schub lag in der DRF-Gruppe bei 97 (20,9 %) und in der IFN β -1a-Gruppe bei 186 (40 %). Die Wahrscheinlichkeit, einen Schub unter DRF-Therapie zu erleiden, ist zu 47 % geringer (Hazard Ratio (HR) 0,53 [95 %-KI: 0,42 – 0,67; $p < 0,0001$]) als unter IFN β -1a Therapie. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von DRF.

Die adjustierte jährliche Schubrate lag in der DRF-Gruppe bei 0,18 und in der IFN β -1a-Gruppe bei 0,34. Die Rate Ratio lag bei 0,54 (95 %-KI: 0,4208 – 0,7001; $p < 0,0001$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von DRF.

Es wurden ergänzend zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt: ein multivariates Regressionsmodell mit den identifizierten Confoundern als Kovariaten (siehe Tabelle 4-12 und Abbildung 4-13) sowie ein nicht-adjustierter Vergleich in Form eines univariaten Regressionsmodells, nachfolgend als naiver Vergleich bezeichnet, die die Robustheit der Ergebnisse bestätigen (siehe Abbildung 4-14, Tabelle 4-66 und Abbildung 4-14).

Im Forest-Plot werden die Ergebnisse für die Zeit bis zum Schub zusammenfassend dargestellt (siehe Abbildung 4-12).

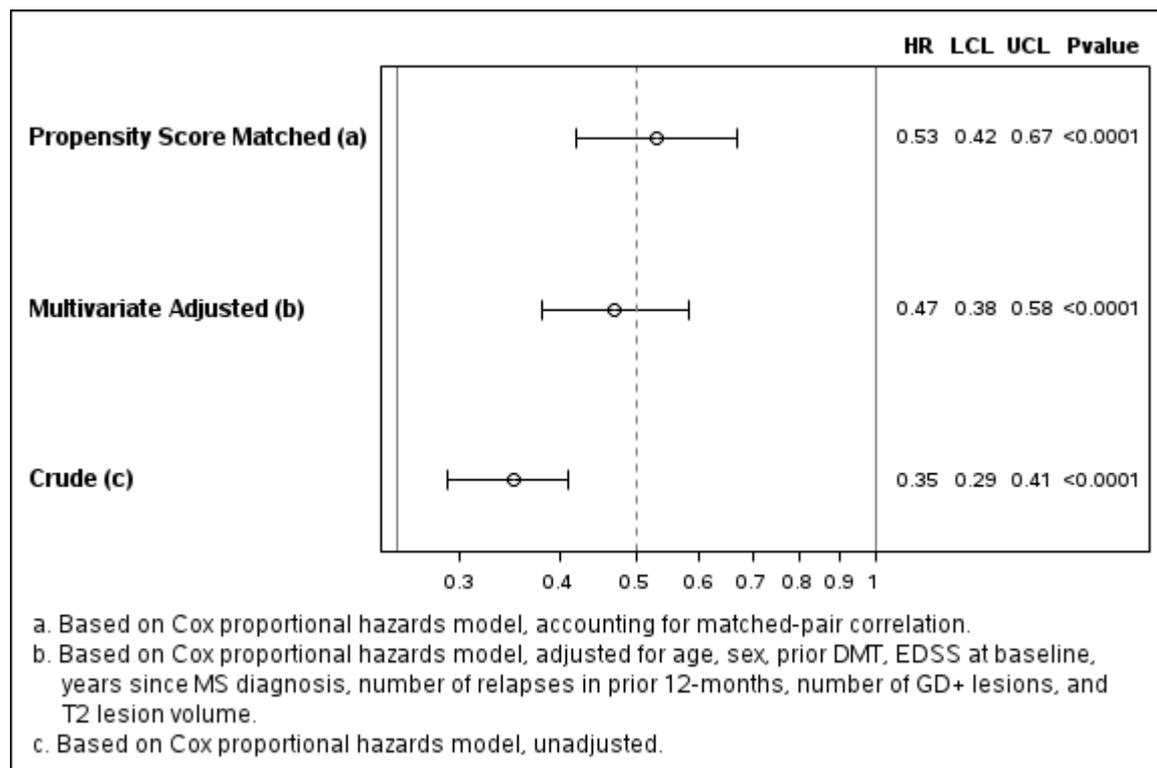


Abbildung 4-12: Forest-Plot für die Zeit bis zum Schub – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich und Sensitivitätsanalysen)

Tabelle 4-65: Zusammenfassung Schübe und jährliche Schubrate – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich – Sensitivitätsanalyse: Regressionsanalyse)

Regressionsanalyse mit Kovariaten	IFN β-1a N = 922	DRF N = 1057
Anzahl Patienten mit Schüben (Schubfrequenz); n (%)		
≥ 1	409 (44,4)	171 (16,2)
0	513 (55,6)	886 (83,8)
1	231 (25,1)	129 (12,2)
2	110 (11,9)	32 (3,0)
3	44 (4,8)	8 (0,8)
≥ 4	24 (2,6)	2 (0,2)
Geschätzter Anteil an Patienten in Woche 48^a; n (%) [95 %-KI]		
Mit Schub	259 (29,6 %) [26,7%; 32,7%]	123 (12,3 %) [10,4%; 14,5%]
Schub-frei	584 (70,4 %) [73,3%; 67,3%]	821 (87,7 %) [89,6%; 85,5%]
Schub-Risiko zu Woche 48^{b,c}		
Geschätzter Anteil an Patienten mit Schüben [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
p-Wert	NA	NA
DRF vs. IFN β-1a Absolute Risikoreduktion (ARR) [95 %-KI]	NA [NA; NA]	
p-Wert	NA	
DRF vs. IFN β-1a Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]	NA [NA; NA]	
p-Wert	NA	
DRF vs. IFN β-1a Odds Ratio (OR) [95 %-KI]	NA [NA; NA]	
p-Wert	NA	
Geschätzter Anteil an Patienten in Woche 96^a; n (%) [95 %-KI]		
Mit Schub	370 (43,7 %) [40,4 %; 47,2 %]	166 (17,6 %) [15,2 %; 20,2 %]
Schub-frei	418 (56,3 %) [59,6 %; 52,8 %]	572 (82,4 %) [84,8 %; 79,8 %]
Schub-Risiko zu Woche 96^b		
Geschätzter Anteil an Patienten mit Schüben [95 %-KI]	0,406 [0,367; 0,448]	0,281 [0,254; 0,311]
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001

Regressionsanalyse mit Kovariaten	IFN β -1a N = 922	DRF N = 1057
DRF vs. IFN β-1a Absolute Risikoreduktion (ARR) [95 %-KI] p-Wert	-0,125 [-0,173; -0,076] < 0,0001	
DRF vs. IFN β-1a Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert	0,693 [0,603; 0,796] < 0,0001	
DRF vs. IFN β-1a Odds Ratio (OR) [95 %-KI] p-Wert	0,413 [0,319; 0,534] < 0,0001	
Zeit bis zum ersten Schub (Tage); n [95 %-KI]		
10. Perzentil	77 [54; 88]	251 [196; 337]
25. Perzentil	265 [214; 312]	NA [NA; NA]
Median	895 [751; NA]	NA [NA; NA]
75. Perzentil	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
90. Perzentil	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jährliche Schubrate		
Anzahl an Schüben (gesamt)	695	229
Gesamtanzahl an nachfolgenden Patientenjahren	1822,9	1717,4
Jährliche Schubrate (unadjustiert)	0,38	0,13
Jährliche Schubrate (adjustiert)^d	0,3043	0,1394
[95 %-KI]	[0,2620; 0,3536]	[0,1187; 0,1636]
DRF vs. IFN β-1a Rate Ratio^{d, e} [95 %-KI] p-Wert	0,4579 [0,3730; 0,5623] < 0,0001	
Jährliche Schubrate auf Patienten-Ebene		
n	922	1057
MW (SD)	0,53 (1,130)	0,16 (0,537)
Median	0,00	0,00
25. Perzentil; 75. Perzentil	0,00; 0,62	0,00; 0,00
Min, Max	0,0; 12,6	0,0; 8,5
^a Berechnung nach Kaplan-Meier-Methode		
^b Absolute Risikoreduktion (ARR), relatives Risiko (RR) und Odds Ratio (OR) wurden geschätzt mit einem log- bzw. logit-binomialen Modell, adjustiert nach Alter, Geschlecht, Region, vorherige DMT-Therapie, EDSS-Wert zu Baseline, Jahre seit der MS-Diagnose, Anzahl an Schüben in den vergangenen 12 Monaten, Anzahl an		

Regressionsanalyse mit Kovariaten	IFN β -1a N = 922	DRF N = 1057
<p>GdE-Läsionen und Volumen der T2-Läsionen. ARR < 0, RR < 1 und OR < 1 favorisieren DRF.</p> <p>^c Das Modell konvergiert nicht zum Zeitpunkt 48 Wochen und der geschätzte Mittelwert liegt außerhalb seines gültigen Bereichs.</p> <p>^d Geschätzt unter Verwendung eines negativen binomialen Regressionsmodells mit Offset, adjustiert nach Alter, Geschlecht, Region, vorherige DMT-Therapie, EDSS-Wert zu Baseline, Jahre seit der MS-Diagnose, Anzahl an Schüben in den vergangenen 12 Monaten, Anzahl an GdE-Läsionen und Volumen der T2-Läsionen. Schübe wurden während des gesamten Follow-up-Zeitraums aggregiert</p> <p>^e Rate Ratio < 1 zeigt einen Vorteil für DRF</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DMT: Disease-Modifying Treatment (krankheitsmodifizierende Therapie); DRF: Diroximelfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; GdE: Gadolinium Enhancing (Gadolinium-verstärkte); IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Gesamtpopulation; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung</p> <p>Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]</p>		

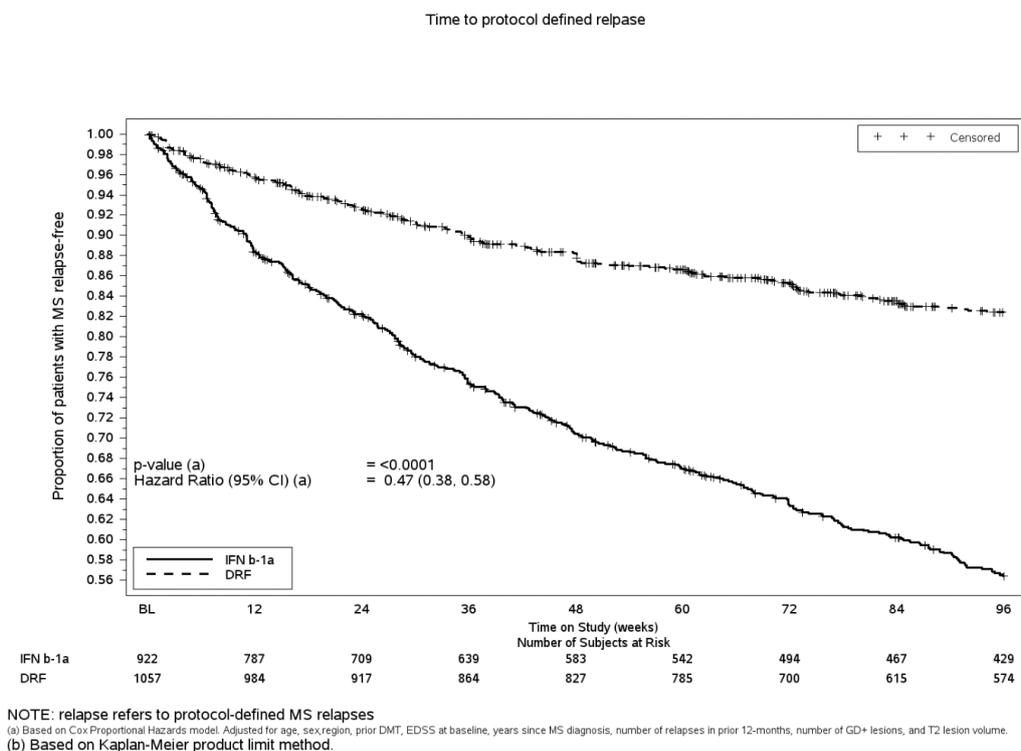


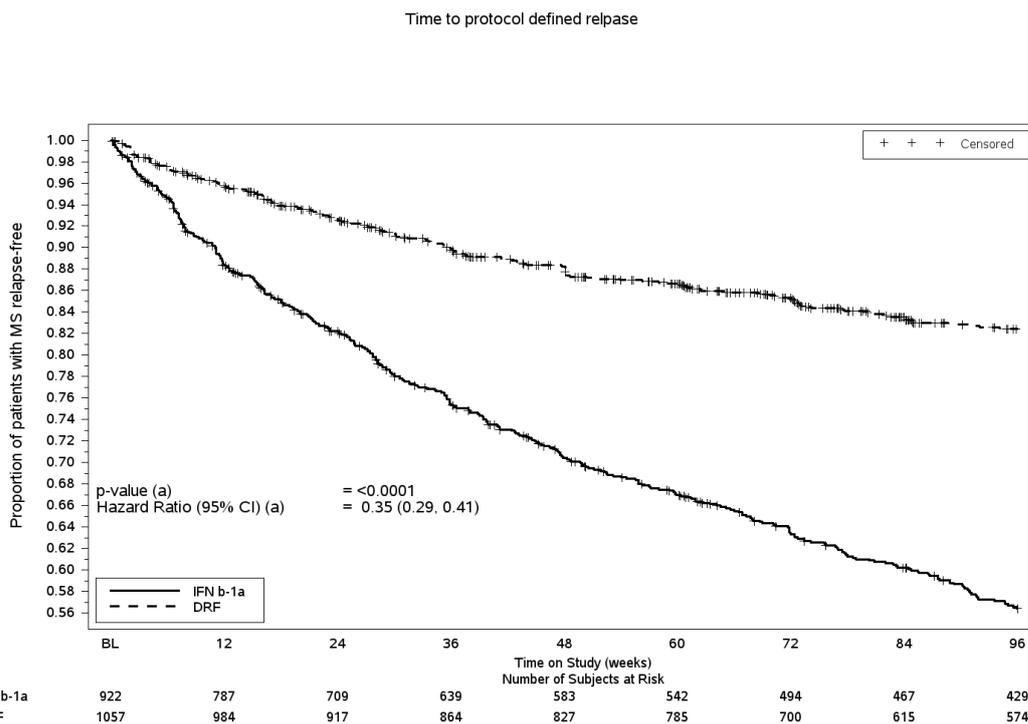
Abbildung 4-13: Zeit bis zum Schub – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich – Sensitivitätsanalyse: Regressionsanalyse mit Kovariaten)

Tabelle 4-66: Zusammenfassung Schübe und jährliche Schubrate – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich – Sensitivitätsanalyse: naiver Vergleich)

Naiver Vergleich	IFN β -1a N = 922	DRF N = 1057
Anzahl Patienten mit Schüben (Schubfrequenz); n (%)		
≥ 1	409 (44,4)	171 (16,2)
0	513 (55,6)	886 (83,8)
1	231 (25,1)	129 (12,2)
2	110 (11,9)	32 (3,0)
3	44 (4,8)	8 (0,8)
≥ 4	24 (2,6)	2 (0,2)
Geschätzter Anteil an Patienten in Woche 48^a; n (%) [95 %-KI]		
Mit Schub	259 (29,6 %) [26,7 %; 32,7 %]	123 (12,3 %) [10,4 %; 14,5 %]
Schub-frei	584 (70,4 %) [73,3 %; 67,3 %]	821 (87,7 %) [89,6 %; 85,5 %]
Schub-Risiko zu Woche 48^b		
Geschätzter Anteil an Patienten mit Schüben [95 %-KI] p-Wert	0,281 [0,253; 0,311] < 0,0001	0,116 [0,099; 0,137] < 0,0001
DRF vs. IFN β-1a Absolute Risikoreduktion (ARR) [95 %-KI] p-Wert	-0,165 [-0,199; -0,13] 0,0001	
DRF vs. IFN β-1a Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert	0,414 [0,341; 0,504] < 0,0001	
DRF vs. IFN β-1a Odds Ratio (OR) [95 %-KI] p-Wert	0,337 [0,266; 0,427] < 0,0001	
Geschätzter Anteil an Patienten in Woche 96^a; n (%) [95 %-KI]		
Mit Schub	370 (43,7 %) [40,4 %; 47,2 %]	166 (17,6 %) [15,2 %; 20,2 %]
Schub-frei	418 (56,3 %) [59,6 %; 52,8 %]	572 (82,4 %) [84,8 %; 79,8 %]
Schub-Risiko zu Woche 96^b		
Geschätzter Anteil an Patienten mit Schüben [95 %-KI] p-Wert	0,401 [0,371; 0,434] < 0,0001	0,157 [0,137; 0,181] < 0,0001

Naiver Vergleich	IFN β -1a N = 922	DRF N = 1057
DRF vs. IFN β-1a Absolute Risikoreduktion (ARR) [95 %-KI] p-Wert	-0,244 [-0,283; -0,206]	0,0001
DRF vs. IFN β-1a Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert	0,391 [0,333; 0,459]	< 0,0001
DRF vs. IFN β-1a Odds Ratio (OR) [95 %-KI] p-Wert	0,278 [0,225; 0,343]	< 0,0001
Zeit bis zum ersten Schub (Tage); n [95 %-KI]		
10. Perzentil	77 [54; 88]	251 [196; 337]
25. Perzentil	265 [214; 312]	NA [NA; NA]
Median	895 [751; NA]	NA [NA; NA]
75. Perzentil	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
90. Perzentil	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jährliche Schubrate		
Anzahl an Schüben (gesamt)	695	229
Gesamtanzahl an nachfolgenden Patientenjahren	1822,9	1717,4
Jährliche Schubrate (unadjustiert)	0,38	0,13
Jährliche Schubrate (adjustiert)^c	0,4159	0,1350
[95 %-KI]	[0,3735; 0,4631]	[0,1165; 0,1564]
DRF vs. IFN β-1a Rate Ratio^{c, d} [95 %-KI] p-Wert	0,3245 [0,2705; 0,3893]	< 0,0001
Jährliche Schubrate auf Patienten-Ebene		
n	922	1057
MW (SD)	0,53 (1,130)	0,16 (0,537)
Median	0,00	0,00
25. Perzentil; 75. Perzentil	0,00; 0,62	0,00; 0,00
Min, Max	0,0; 12,6	0,0; 8,5
^a Berechnung nach Kaplan-Meier-Methode		
^b Absolute Risikoreduktion (ARR), relatives Risiko (RR) und Odds Ratio (OR) wurden geschätzt aus einem log- bzw. logit-binomialen Modell. Es wurde keine Adjustierung vorgenommen, ARR < 0, RR < 1 und OR < 1 favorisieren DRF.		
^c Geschätzt unter Verwendung eines negativen binomialen Regressionsmodells mit Offset, unadjustiert. Schübe		

Naiver Vergleich	IFN β-1a N = 922	DRF N = 1057
wurden während des gesamten Follow-up-Zeitraums aggregiert ^d Rate Ratio < 1 zeigt einen Vorteil für DRF ARR: Absolute Risikoreduktion; DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Gesamtpopulation; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]		



NOTE: relapse refers to protocol-defined MS relapses
 (a) Based on Cox Proportional Hazards model, unadjusted.
 (b) Based on Kaplan-Meier product limit method.

Abbildung 4-14: Zeit bis zum Schub – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich – Sensitivitätsanalyse: naiver Vergleich)

In der nachfolgenden Tabelle 4-67 werden die ursprünglichen Daten der Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE zu Schüben und jährlicher Schubrate gezeigt.

Tabelle 4-67: Zusammenfassung Schübe und jährliche Schubrate – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE)

Schübe und jährliche Schubrate	EVOLVE-MS-1	DECIDE
	DRF N = 1057	IFN β -1a N = 922
Schübe insgesamt, n	229	695
Gesamtanzahl der nachfolgenden Patientenjahre	1717,4	1822,9
Anzahl an Patienten und Patientinnen mit Schüben, n (%)	171 (16,2)	409 (44,4)
Anzahl Patienten und Patientinnen mit Schüben (Schubfrequenz); n (%)		
0	886 (83,8)	513 (55,6)
1	129 (12,2)	231 (25,1)
2	32 (3,0)	110 (11,9)
3	8 (0,8)	44 (4,8)
≥ 4	2 (0,2)	24 (2,6)
Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit Schüben^a		
in Woche 48		
n (%)	123 (12,27)	259 (29,6)
[95 %-KI]	[10,4; 14,5]	[26,7; 32,7]
in Woche 96		
n (%)	166 (17,56)	370 (43,7)
[95 %-KI]	[15,2; 20,2]	[40,4; 47,2]
Geschätzter Anteil an schubfreien Patienten und Patientinnen^a		
in Woche 48		
n (%)	821 (87,7)	584 (70,4)
[95 %-KI]	[89,6; 85,5]	[73,3; 67,3]
in Woche 96		
n (%)	572 (82,4)	418 (56,3)
[95 %-KI]	[84,8; 79,8]	[59,6; 52,8]
Jährliche Schubrate (unadjustiert)^b [95 %-KI]	0,13 [0,12; 0,15]	0,38 [0,37; 0,46]
Jährliche Schubrate auf Patienten- und Patientinnen-Ebene		
MW (SD)	0,16 (0,537)	0,50 (1,11)
25. Perzentil	0,00	0,00
Median	0,00	0,00
75. Perzentil	0,00	0,52
Min, Max	0,0; 8,5	0,00; 12,59

Schübe und jährliche Schubrate	EVOLVE-MS-1	DECIDE
	DRF N = 1057	IFN β -1a N = 922
Zeit bis zum ersten Schub (Tage); n [95 %-KI]		
10. Perzentil	251 [196; 337]	77 [54; 88]
25. Perzentil	NA [NA; NA]	265 [214; 312]
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	895 [751; NA]
75. Perzentil	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
90. Perzentil	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
<p>^a Berechnung nach Kaplan-Meier-Methode</p> <p>^b Gesamtanzahl an Schüben, die während der Studie aufgetreten sind, geteilt durch die Gesamtanzahl an nachfolgenden Patientenzahlen in der Studie</p> <p>DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; NA: not available (nicht verfügbar); SD: Standardabweichung</p> <p>Quelle:</p> <p>Zusätzliche statistische Auswertung der Studie EVOLVE-MS-1 [55]</p> <p>Zusätzliche statistische Auswertung der Studie DECIDE [51]</p>		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.2 Behinderungsprogression – 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 4-68: Operationalisierung der „Behinderungsprogression“ – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-MS-1	<p>Die Behinderungsprogression wird mittels des EDSS erfasst.</p> <p>Der EDSS wird verwendet, um die Funktionsfähigkeit von MS-Patienten und -Patientinnen zu messen und zu bewerten. Der EDSS umfasst einen Gesamtscore auf einer Skala von 0 bis 10.</p> <p>Der Gesamt-EDSS-Score wird über 2 Faktoren bestimmt, dem Geh- und dem FS-Score. Für diese Studie wurde gemäß Protokollempfehlung der Fatigue-Score zwar berichtet, jedoch nicht für die Berechnung der zerebralen Funktionen verwendet.</p> <p>Die Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression ist definiert als die Zeit von Baseline bis zur ersten Behinderungsprogression, welche zu der nächsten regulär geplanten Visite ≥ 12 Wochen nach der ersten Behinderungsprogression bestätigt wird.</p> <p>Eine Behinderungsprogression ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg des EDSS-Scores gegenüber einem Baseline-Wert von 0 Punkte um mindestens 1,5 Punkten • Anstieg des EDSS-Scores gegenüber einem Baseline-Wert zwischen 1,0 und einschließlich 5,5 Punkten um mindestens 1,0 Punkt • Anstieg des EDSS-Scores gegenüber einem Baseline-Wert von 6,0 Punkten um mindestens 0,5 Punkte <p>Das Datum, an dem zu ersten Mal der Mindestwert im EDSS für eine Behinderungsprogression erreicht wird, ist das Datum des Beginns der Behinderungsprogression (vorläufige Progression). Die Progression gilt als bestätigt, wenn dieser Mindestwert im EDSS in einer Visite nach 12 oder mehr Wochen erneut auftritt.</p> <p>EDSS-Auswertungen innerhalb von 30 Tagen nach einem protokollgemäßen Schub werden nicht für die Bestätigung einer Progression herangezogen. Wenn ein Patient bzw. eine Patientin die definierten Kriterien erreicht und gleichzeitig einen Schub hat, muss dieser an der entsprechenden Folgevisite die Mindestkriterien aufweisen.</p> <p>Tod durch MS vor einer bestätigten Behinderungsprogression gilt als Progression. Wenn der Patient bzw. die Patientin zu diesem Zeitpunkt eine vorläufige Progression aufweist, zählt das Datum dieser vorläufigen Progression, wenn der Patient bzw. die Patientin keine vorläufige Progression aufweist, zählt das Datum des Todes.</p> <p>Patienten und Patientinnen, bei denen keine, wie oben definierte, Behinderungsprogression auftrat, wurden zensiert.</p> <p>Zeitpunkt der Zensierung war die letzte EDSS-Kontrolluntersuchung des Patienten bzw. der Patientin, sofern zu diesem Zeitpunkt nicht eine Behinderungsprogression eingesetzt hat. Für Patienten und Patientinnen, bei denen bei der letzten Kontrolluntersuchung eine Behinderungsprogression eingesetzt hat, wird das Datum der Zensierung auf den letzten EDSS-Kontrolltermin festgelegt.</p> <p>Falls ein Patient bzw. eine Patientin die Studie vorzeitig beendete, ohne dass eine Kontrolluntersuchung vorlag, wurde der Patient bzw. die Patientin zum Zeitpunkt des Studienbeginns zensiert.</p> <p><u>Patientenpopulation (Gesamtpopulation):</u> ITT-Population: Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis von DRF erhalten haben.</p>

	<p><u>Patientengruppen:</u> Die Auswertung der Behinderungsprogression mittels des EDSS erfolgte innerhalb der Gesamtpopulation.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Behandlungsperiode: Tag 1 (Woche 1) bis einschließlich Woche 96</p> <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression • Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression • Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer 12-Wochen-Behinderungsprogression • Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer 24-Wochen-Behinderungsprogression <p><u>Statistische Methoden:</u> Der EDSS-Score und die Veränderung zu Baseline während der Behandlungsperiode werden zusammengefasst (n, MW, SD, Median, Min, Max, Max für kontinuierliche Variablen). Der geschätzte Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression in Woche 48, 60, 72, 84 und 96 wird mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und berichtet.</p>
DECIDE	<p>Die Behinderungsprogression wird mittels des EDSS erfasst.</p> <p>Die EDSS-Werte wurden während der regulären Studienbesuche gemessen. Die behandelnde Krankenschwester informierte den behandelnden Neurologen, ob der Patient bzw. die Patientin einen Anstieg um mindestens einen EDSS-Punkt bei einem EDSS-Wert ≥ 1 zu Studienbeginn oder einen Anstieg um $\geq 1,5$ EDSS-Punkte bei einem EDSS-Wert = 0 zu Studienbeginn hatte. Der Anstieg sollte für</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 Wochen • 24 Wochen <p>anhalten.</p> <p>Die Patienten und Patientinnen wurden über die Verschlechterung der körperlichen Behinderung informiert und aufgefordert, eine erneute Zustimmung für die weitere Teilnahme an der Studie abzugeben. Patienten und Patientinnen, die vorzeitig die Studienbehandlung abgebrochen haben oder von der Studie ausgeschlossen wurden, hatten einen modifizierten Zeitplan für das Follow up.</p> <p><u>Patientenpopulation</u> ITT-Population: alle randomisierten Patienten und Patientinnen (identisch mit der Sicherheitspopulation)</p> <p><u>Patientengruppen</u> Die Auswertung erfolgte innerhalb des IFN β-1a-Arms.</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u> Behandlungsperiode: Tag 0 (Woche 0, Tag der ersten Dosis) bis Woche 144 oder bis der letzte Patient bzw. die letzte Patientin die Visite in Woche 96 abgeschlossen hatte, je nachdem, was früher eintrat (mindestens Woche 96 und bis maximal Woche 144).</p> <p><u>Variablen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression • Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression • Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer 12-Wochen-Behinderungsprogression • Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer 24-Wochen-Behinderungsprogression

	<p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Es erfolgte eine zusammenfassende deskriptive Darstellung (n, MW, SD, Median, Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten und Patientinnen pro Kategorie für kategorische Variablen). Es wurden keine statistischen Tests durchgeführt, da nur ein Studienarm dargestellt wird.</p>
Gematchter indirekter Vergleich	<p>Der gematchte indirekte Vergleich beruht auf den jeweiligen Studienarmen von EVOLVE-MS-1 (DRF) und DECIDE (IFN β-1a). Detaillierte Informationen zur Erhebung des jeweiligen Endpunktes sind zuvor dargestellt.</p> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <p>Population des gematchten indirekten Vergleiches: Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis von DRF oder IFN β-1a erhalten haben.</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Der Vergleich wird über einen Zeitraum von 96 Wochen durchgeführt.</p> <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression • Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression • Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer 12-Wochen-Behinderungsprogression • Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer 24-Wochen-Behinderungsprogression <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Der geschätzte Anteil an Patienten und Patientinnen mit Behinderungsprogression wurde mit einer Kaplan-Meier-Methode berechnet. Für die Berechnung des Hazard Ratio wurde ein Cox-Proportional-Hazard Model angewendet, welches für die Matched-Pair-Korrelation adjustiert wurde.</p>
<p>DRF: Diroximelfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FS: Funktionssystemscore; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; SD: Standardabweichung</p>	

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.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderungsprogression“ mittels EDSS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie						
EVOLVE-MS-1	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
DECIDE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gematchter indirekter Vergleich						
DRF vs. IFN β -1a	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
DRF: Diroximelfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat						

Bei der Studie EVOLVE-MS-1 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Die Endpunkterheber und -erheberinnen waren dementsprechend nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen nicht vor. Insgesamt ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollarm für den Endpunkt der Behinderungsprogression von einer hohen Verzerrung auszugehen.

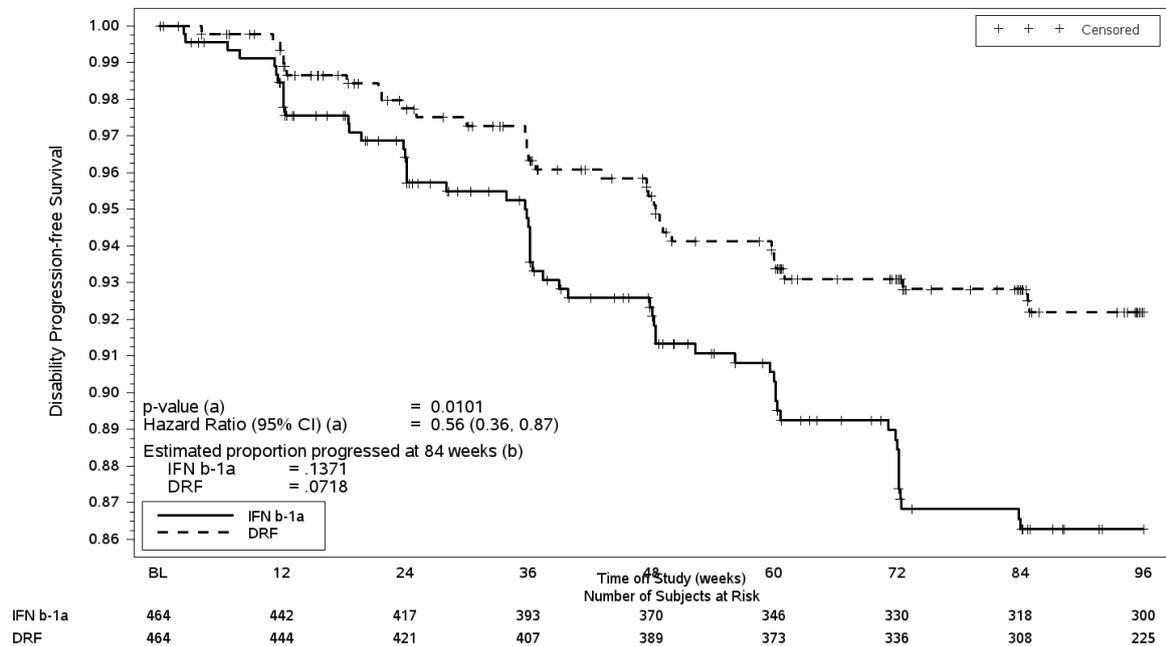
Die Studie DECIDE erfolgte doppelblind, d. h. die Patienten und Patientinnen und das gesamte Studienpersonal waren bezüglich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt der Behinderungsprogression ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Der gematchte indirekte Vergleich ist konservativ per se als potenziell hoch verzerrt einzustufen.

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.

Tabelle 4-70: Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12 Wochen-Behinderungsprogression – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12 Wochen-Behinderungsprogression		
	DRF	IFN β-1a
N	464	464
Anzahl Patienten und Patientinnen mit einer Behinderungsprogression; n (%)	32 (6,9)	56 (12,1)
Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12 Wochen-Behinderungsprogression bei Patienten und Patientinnen, die eine Behinderungsprogression erlitten haben (Tage)		
n	32	56
MW (SD)	273,5 (150,07)	284,1 (162,59)
Median	254,5	254,0
Q1; Q3	151,0; 347,0	152,5; 421,0
Min; Max	29; 594	17; 588
DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		
Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]		

Time to 3-month sustained progression of disability measured by increase in EDSS
PSM population

NOTE: Sustained progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 , or at least a 1.5 point increase from a baseline EDSS of 0, or a 0.5 increase from baseline EDSS ≥ 6.0 sustained for 12 weeks.

(a) Based on Cox Proportional Hazards model, adjusted for matched-pair correlation.

(b) Based on Kaplan-Meier product limit method.

With available data, 3-month sustained progression of disability cannot be confirmed after 84 weeks for DRF. IFN b-1a data was censored to match.

Abbildung 4-15: Zeit bis zur 12 Wochen-Behinderungsprogression gemessen durch Erhöhung des EDSS-Wertes – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]

In Woche 96 wurde bei 32 Patienten und Patientinnen (6,9 %) in der DRF-Gruppe und 56 Patienten und Patientinnen (12,1 %) in der IFN β -1a-Gruppe eine Behinderungsprogression mit einer 12 Wochen-Bestätigung festgestellt. Die Hazard Ratio betrug 0,56 (95 %-KI: 0,36 – 0,87; $p = 0,0101$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von DRF.

Der geschätzte Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer bestätigten 12 Wochen Behinderungsprogression ist in Tabelle 4-71 dargestellt.

Tabelle 4-71: Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer bestätigten 12 Wochen-Behinderungsprogression – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer bestätigten 12 Wochen-Behinderungsprogression^a		
Propensity Score Matching	DRF N = 464	IFN β-1a N = 464
in Woche 12; n [95 %-KI]	1,11 [0,47; 2,66]	2,22 [1,20; 4,08]
in Woche 24; n [95 %-KI]	2,26 [1,22; 4,16]	4,28 [2,75; 6,63]
in Woche 36; n [95 %-KI]	3,68 [2,27; 5,93]	6,44 [4,49; 9,20]
in Woche 48; n [95 %-KI]	4,65 [3,02; 7,11]	7,91 [5,72; 10,91]
in Woche 60; n [95 %-KI]	6,63 [4,62; 9,46]	10,23 [7,68; 13,55]
in Woche 72; n [95 %-KI]	6,9 [4,84; 9,78]	12,63 [9,76; 16,25]
in Woche 84; n [95 %-KI]	7,18 [5,07; 10,13]	13,71 [10,71; 17,46]

^a Alle Prozentsätze stammen aus Kaplan-Meier-Schätzern.
DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation
Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]

In den nachfolgenden Tabelle 4-72, Tabelle 4-73 und Tabelle 4-74 werden die ursprünglichen Daten der Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE für die Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12 Wochen Behinderungsprogression und den Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer bestätigten 12 Wochen Behinderungsprogression gezeigt.

Tabelle 4-72: Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12 Wochen-Behinderungsprogression – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE)

Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12 Wochen-Behinderungsprogression		
	EVOLVE-MS-1 DRF	DECIDE IFN β-1a
N	1057	922
Anzahl Patienten und Patientinnen mit einer Behinderungsprogression; n (%)	91 (8,6)	140 (15,2)
Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12 Wochen-Behinderungsprogression bei Patienten und Patientinnen, die eine Behinderungsprogression erlitten haben (Tage)		
MW	255,2	384,4
SD	165,1	258,0
SE	17,3	21,8
Median [95 %-KI]	248,0 [169,0; 256,0]	337,5 [254,0, 420,0]
Q1; Q3	89,0; 345,0	169,0; 587,0
Min; Max	7,0; 594,0	4,0, 968,0
<p>DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung der Studie EVOLVE-MS-1 [55] Zusätzliche statistische Auswertung der Studie DECIDE [51]</p>		

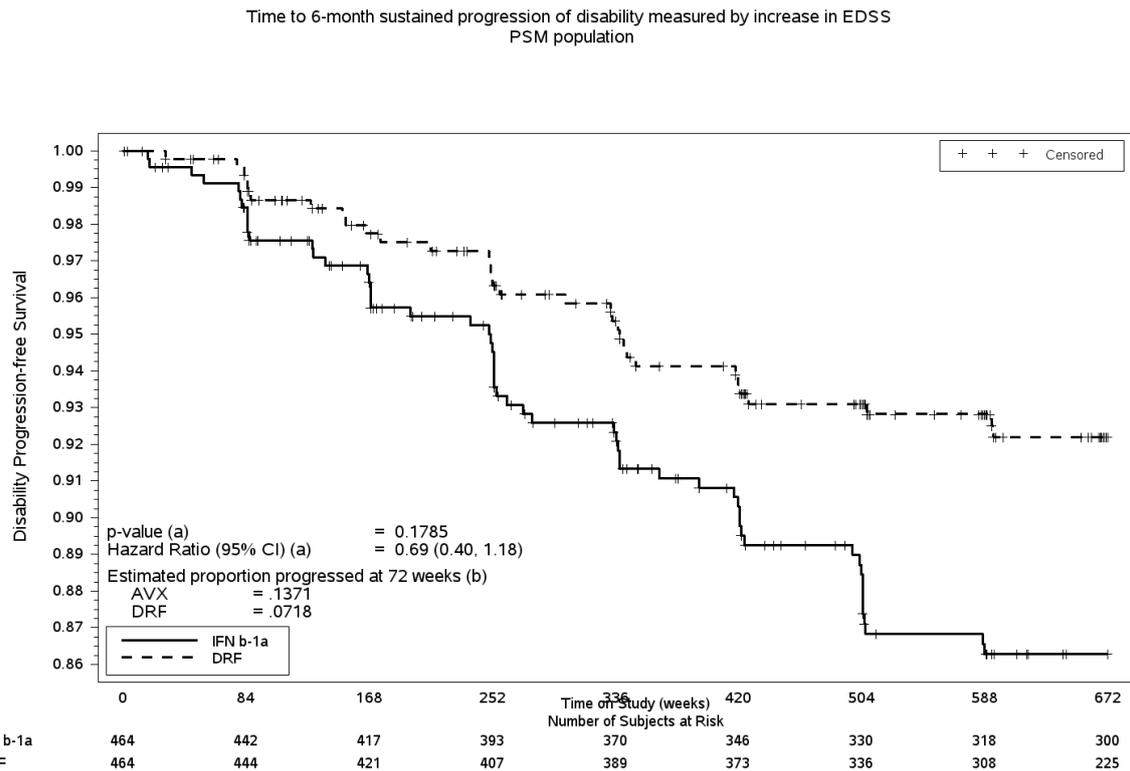
Tabelle 4-73: Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer bestätigten 12 Wochen-Behinderungsprogression – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE)

Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer bestätigten 12 Wochen-Behinderungsprogression^a		
	EVOLVE-MS-1 DRF N = 1057	DECIDE IFN β-1a N = 922
in Woche 24; n (%)	36 (3,62)	32 (3,64)
in Woche 48; n (%)	64 (6,61)	69 (8,12)
in Woche 60; n (%)	76 (7,95)	NA (NA)
in Woche 72; n (%)	81 (8,57)	94 (11,40)
in Woche 84; n (%)	87 (9,38)	NA (NA)
in Woche 96; n (%)	91 (9,97)	115 (14,31)

^a Alle Prozentsätze stammen aus Kaplan-Meier-Schätzern.
DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; NA: not available (nicht verfügbar)
Zusätzliche statistische Auswertung der Studie EVOLVE-MS-1 [55]
Zusätzliche statistische Auswertung der Studie DECIDE [51]

Tabelle 4-74: Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24 Wochen-Behinderungsprogression – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24 Wochen-Behinderungsprogression		
	DRF	IFN β-1a
N	464	464
Anzahl Patienten und Patientinnen mit einer Behinderungsprogression; n (%)	24 (5,2)	34 (7,3)
Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24 Wochen-Behinderungsprogression bei Patienten und Patientinnen, die eine Behinderungsprogression erlitten haben (Tage)		
n	24	34
MW (SD)	247,0 (133,27)	289,5 (146,97)
Median	251,5	267,5
Q1; Q3	139,0; 343,0	169,0; 420,0
Min; Max	29, 508	55, 505
DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		
Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]		



NOTE: Sustained progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 , or at least a 1.5 point increase from a baseline EDSS of 0, or at least a 0.5 point increase from a baseline EDSS ≥ 6.0 sustained for 24 weeks.

(a) Based on Cox Proportional Hazards model, adjusted for matched-pair correlation.

(b) Based on Kaplan-Meier product limit method.

With available data, 6-month sustained progression of disability cannot be confirmed after 72 weeks for DRF. IFN b-1a data was censored to match.

Abbildung 4-16: Zeit bis zur 24 Wochen-Behinderungsprogression gemessen durch Erhöhung des EDSS-Wertes – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]

Die Anzahl der Patienten und Patientinnen mit einer 24-Wochen-Bestätigung lag bei 24 (5,2 %) in der DRF-Gruppe und bei 34 (7,3 %) in der IFN β -1a-Gruppe. Die Hazard Ratio betrug 0,69 (95 %-KI: 0,40 – 1,18; $p = 0,1785$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Jedoch erniedrigt DRF das Risiko einer Behinderungsprogression (24 Wochen-Bestätigung) mehr als IFN β -1a.

Der geschätzte Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer bestätigten 24 Wochen Behinderungsprogression ist in Tabelle 4-75 dargestellt.

Tabelle 4-75: Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer 24 Wochen-Behinderungsprogression – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer bestätigten 12 Wochen-Behinderungsprogression ^a		
Propensity Score Matching	DRF N = 464	IFN β-1a N = 464
in Woche 12; n [95 %-KI]	1,11 [0,46; 2,64]	0,89 [0,33; 2,35]
in Woche 24; n [95 %-KI]	2,03 [1,06; 3,86]	2,26 [1,22; 4,16]
in Woche 36; n [95 %-KI]	2,97 [1,73; 5,06]	3,46 [2,10; 5,68]
in Woche 48; n [95 %-KI]	3,69 [2,28; 5,95]	5,19 [3,45; 7,79]
in Woche 60; n [95 %-KI]	5,17 [3,44; 7,76]	6,5 [4,50; 9,34]
in Woche 72; n [95 %-KI]	5,44 [3,65; 8,08]	8,38 [6,05; 11,54]
^a Alle Prozentsätze stammen aus Kaplan-Meier-Schätzern. DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]		

In der nachfolgenden Tabelle 4-76 und Tabelle 4-77 werden die ursprünglichen Daten der Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE zurzeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24 Wochen Behinderungsprogression und der Anteil der Patienten und Patientinnen mit bestätigter 24 Wochen Behinderungsprogression gezeigt.

Tabelle 4-76: Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24 Wochen-Behinderungsprogression – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE)

Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24 Wochen-Behinderungsprogression		
	EVOLVE-MS-1 DRF	DECIDE IFN β-1a
N	1057	922
Anzahl Patienten und Patientinnen mit einer Behinderungsprogression; n (%)	91 (8,6)	140 (15,2)
Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24 Wochen-Behinderungsprogression bei Patienten und Patientinnen, die eine Behinderungsprogression erlitten haben (Tage)		
n (%)	63 (6,0)	99 (11)
MW	228,7	403,3
Median [95 %-KI]	176,0 [152,0; 255,0]	352,0 [273,0; 421,0]
Q1; Q3	88,0; 342,0	171,0; 589,0
Min, Max	7,0; 513,0	55,0; 929,0
DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil		
Quelle:		
Zusätzliche statistische Auswertung der Studie EVOLVE-MS-1 [55]		
Zusätzliche statistische Auswertung der Studie DECIDE [51]		

Tabelle 4-77: Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer 24 Wochen-Behinderungsprogression – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE)

Geschätzter Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer bestätigten 24 Wochen-Behinderungsprogression ^a		
	EVOLVE-MS-1 DRF N = 1057	DECIDE IFN β-1a N = 922
in Woche 24; n (%)	28 (2,79)	21 (2,40)
in Woche 48; n (%)	46 (4,71)	47 (5,57)
in Woche 60; n (%)	57 (5,95)	
in Woche 72; n (%)	60 (6,31)	63 (7,69)
in Woche 84; n (%)	63 (6,71)	
in Woche 96; n (%)	63 (6,71)	79 (9,92)

DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation

^a Alle Prozentsätze stammen aus Kaplan-Meier-Schätzern.

Quelle:
Zusätzliche statistische Auswertung der Studie EVOLVE-MS-1 [55]
Zusätzliche statistische Auswertung der Studie DECIDE [51]

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.2.3 Timed 25-Foot Walk (T25-FW) – 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 4-78: Operationalisierung von „T25-FW“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-MS-1	<p>Der Timed 25-Foot Walk (T25-FW) ist ein verlässlicher quantitativer Test zur Erfassung der Funktion der unteren Extremitäten durch Gehen einer kurzen Strecke (25 Fuß bzw. 7,62 m). Der Patient bzw. die Patientin wird zu einem klar markierten Startpunkt einer markierten 25-Fuß langen Strecke geleitet, der Patient bzw. die Patientin soll nun diese 25-Fuß-Strecke so schnell, jedoch auch so sicher, wie möglich laufen. Dem Patienten und der Patientin ist es erlaubt hierbei – nach Bedarf – Hilfsmittel (z. B. Krücken/Gehstützen, Rollatoren) zu benutzen. Die Zeit wird erfasst, sobald der führende Fuß den Startpunkt überschreitet und gezählt, bis der Patient die 25-Fuß-Markierung erreicht hat. Die Aufgabe wird direkt wiederholt, indem der Patient bzw. die Patientin angewiesen wird, die gleiche Strecke direkt zurückzulaufen. Der Wert für den T25-FW ist der MW aus den beiden vollständig durchgeführten Versuchen (Läufen).</p> <p><u>Patientenpopulation (Gesamtpopulation):</u> ITT-Population: Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis von DRF erhalten haben.</p> <p><u>Patientengruppen:</u> Die Auswertung des T25-FW erfolgte innerhalb der Gesamtpopulation.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Behandlungsperiode: Tag 1 (Woche 1) bis einschließlich Woche 96</p> <p><u>Variablen:</u> Veränderung zu Baseline im T25-FW</p> <p><u>Statistische Methoden:</u> Der T25-FW-Wert und die Veränderung zu Baseline während der Behandlungsperiode werden für die Gesamtpopulation zusammengefasst (n, MW, SD, Median, Min, Max, Max für kontinuierliche Variablen).</p>
DECIDE	<p>Der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) ist ein kombiniertes Messinstrument, bestehend aus drei Subskalen zur Erfassung der Geh-Geschwindigkeit, Funktion der oberen Extremitäten sowie der kognitiven Funktion. Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier wird nur die Subskala zur Erfassung der Geh-Geschwindigkeit, der T25-FW gezeigt. Dabei wird die Zeit (in Sekunden) erfasst, die ein Patient bzw. eine Patientin benötigt, um eine 25 Fuß (7,6 m) lange Strecke im Gehen zurückzulegen.</p> <p>Der Test wurde zu Studienbeginn sowie in Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 und 96 durchgeführt.</p> <p>Es wurde festgelegt, dass die Patienten und Patientinnen drei Tests vor der Randomisierung vollständig abschließen sollten, um den Unterschied im Lerneffekt zu minimieren.</p> <p><u>Patientenpopulation</u> ITT-Population: alle randomisierten Patienten und Patientinnen (identisch mit der Sicherheitspopulation)</p> <p><u>Patientengruppen</u> Die Auswertung erfolgte innerhalb des IFN β-1a-Arms.</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u> Behandlungsperiode: Tag 0 (Woche 0, Tag der ersten Dosis) bis Woche 144 oder bis der letzte Patient bzw. die letzte Patientin die Visite in Woche 96 abgeschlossen hatte, je nachdem, was</p>

	<p>früher eintrat (mindestens Woche 96 und bis maximal Woche 144).</p> <p><u>Variablen</u></p> <p>Veränderung zu Baseline im T25-FW</p> <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Es erfolgte eine zusammenfassende deskriptive Darstellung (n, MW, SD, Median, Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten und Patientinnen pro Kategorie für kategoriale Variablen) für die ITT-Population. Es wurden keine statistischen Tests durchgeführt, da nur ein Studienarm dargestellt wird.</p>
Gematchter indirekter Vergleich	<p>Der gematchte indirekte Vergleich beruht auf den jeweiligen Studienarmen von EVOLVE-MS-1 (DRF) und DECIDE (IFN β-1a). Detaillierte Informationen zur Erhebung des jeweiligen Endpunktes sind zuvor dargestellt.</p> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <p>Population des gematchten indirekten Vergleiches: Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis von DRF oder IFN β-1a erhalten haben.</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Der Vergleich wird über einen Zeitraum von 96 Wochen durchgeführt.</p> <p><u>Variablen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung zu Baseline im T25-FW • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im T25-FW <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Schätzer der Veränderung zu Baseline wurden mit einem „identity-normal“ Modell, adjustiert nach „Matched-pair“ Korrelation geschätzt. Patienten ohne Baseline-Werte wurden in den Analysen nicht berücksichtigt.</p>
<p>DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; Max: Maximum; Min: Minimum; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; SD: Standardabweichung</p>	

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.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „T25-FW“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie						
EVOLVE-MS-1	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
DECIDE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gematchter indirekter Vergleich						
DRF vs. IFN β -1a	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; T25-FW: Timed 25 Foot Walk						

Bei der Studie EVOLVE-MS-1 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Die Endpunkterheber und -erheberinnen waren dementsprechend nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen nicht vor. Insgesamt ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollarm für den Endpunkt des T25-FW von einer hohen Verzerrung auszugehen.

Die Studie DECIDE erfolgte doppelblind, d. h. die Patienten und Patientinnen und das gesamte Studienpersonal waren bezüglich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die Unterschiede im Lerneffekt wurden durch dreimaliges Üben der Tests stark minimiert. Daher ist für den Endpunkt des T25FW mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Der gematchte indirekte Vergleich ist konservativ per se als potenziell hoch verzerrt einzustufen.

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.

Tabelle 4-80: Veränderung zu Baseline im T25-FW – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

Gematchter indirekter Vergleich Veränderung zu Baseline im T25-FW ^a			DRF vs. IFN β-1a	
	DRF N = 464	IFN β-1a N = 464	LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Baseline				
n	464	464	NA	NA
MW (SD)	6,56 (3,850)	7,82 (9,092)		
SE	0,179	0,422		
Median	5,60	5,55		
Q1; Q3	4,65; 7,03	4,70; 7,33		
Min; Max	2,8; 50,0	2,7; 104,5		
Woche 96				
n (%)	320 (69)	457 (98,5)	-1,876 [-2,939; -0,812] 0,0005	-0,225 [-0,368; -0,082]
MW (SD)	6,58 (3,968)	8,45 (10,360)		
SE	0,222	0,485		
Median	5,63	5,75		
Q1; Q3	4,65; 7,00	4,60; 7,55		
Min; Max	3,0; 36,8	3,0; 100,3		
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	320 (69)	457 (98,5)	-0,69 [-1,614; 0,234] 0,1433	-0,091 [-0,234; 0,052]
MW (SD)	-0,01 (2,332)	0,68 (9,715)		
SE	0,130	0,454		

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

Median	-0,10	0,15		
Q1; Q3	-0,50; 0,35	-0,50; 0,85		
Min; Max	-17,2; 19,3	-95,1; 77,3		
DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; NA: not available (nicht verfügbar); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T25-FW: Timed 25-Foot Walk Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]				

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im T25-FW. Der T25-FW bleibt in der DRF-Gruppe konstant über den gesamten Studienverlauf bis Woche 96. Die mittlere Änderung gegenüber Baseline beträgt -0,01 Sekunden. Diese Entwicklung über die Zeit ist konsistent mit der Stabilität der Krankheitsaktivität. In der IFN-Gruppe wird im Mittel und Median eine numerische leichte Verlangsamung beobachtet. Für den Endpunkt „T25-FW“ kann keine Aussage über den Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung gegenüber Baseline von 15 % getroffen werden, da die Modelle, die für die Generierung der Effektschätzer verantwortlich sind, nicht konvergieren. Aus diesem Grund wurde keine Responder-Analyse dargestellt.

In der nachfolgenden Tabelle 4-81 werden die ursprünglich erhobenen Daten aus den Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE zum T25-FW dargestellt.

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

Tabelle 4-81: Veränderung zu Baseline im T25-FW – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE)

Veränderung zu Baseline im T25-FW^a				
	EVOLVE-MS-1 DRF N = 1057		DECIDE IFN β-1a N = 922	
	Beobachtet	Veränderung zu Baseline	Beobachtet	Veränderung zu Baseline
Baseline				
n (%)	1057 (100,0)		922 (100)	
MW (SD)	6,89 (4,533)		7,181 (7,481)	
MW (SE)	6,89 (0,139)		7,181 (0,246)	
Median	5,650		5,550	
Q1; Q3	4,700; 7,200		4,650; 7,150	
Min; Max	2,75; 50,00		2,250; 104,500	
Woche 12				
n (%)	1035 (97,9)	1035 (97,9)	922 (100)	922 (100)
MW (SD)	6,86 (4,290)	-0,02 (1,796)	7,060 (6,405)	-0,094 (6,566)
MW (SE)	6,86 (0,133)	-0,02 (0,056)	7,060 (0,211)	-0,094 (0,216)
Median	5,650	0,000	5,550	0,000
Q1; Q3	4,700; 7,200	-0,400; 0,300	4,650; 7,050	-0,250; 0,337
Min; Max	2,50; 48,70	-19,50; 18,00	2,350; 89,558	-94,350; 83,008
Woche 24				
n (%)	983 (93,0)	983 (93,0)	922 (100)	922 (100)
MW (SD)	6,84 (4,448)	-0,04 (1,924)	6,909 (5,388)	-0,239 (6,036)
MW (SE)	6,84 (0,142)	-0,04 (0,061)	6,909 (0,177)	-0,239 (0,199)
Median	5,600	0,000	5,550	0,000

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

Veränderung zu Baseline im T25-FW^a				
	EVOLVE-MS-1 DRF N = 1057		DECIDE IFN β-1a N = 922	
	Beobachtet	Veränderung zu Baseline	Beobachtet	Veränderung zu Baseline
Q1; Q3	4,700; 7,150	-0,450; 0,350	4,650; 7,138	-0,350; 0,487
Min; Max	2,50; 48,30	-19,25; 20,30	2,800; 94,250	-93,900; 45,500
Woche 36				
n (%)	948 (89,7)	948 (89,7)	922 (100)	922 (100)
MW (SD)	6,85 (4,500)	-0,03 (1,990)	6,942 (5,807)	-0,203 (6,165)
MW (SE)	6,85 (0,146)	-0,03 (0,065)	6,942 (0,191)	-0,203 (0,203)
Median	5,600	-0,050	5,500	0,000
Q1; Q3	4,700; 7,125	-0,500; 0,350	4,600; 7,000	-0,450; 0,400
Min; Max	2,65; 50,10	-18,25; 22,50	2,300; 98,100	-93,650; 52,850
Woche 48				
n (%)	917 (86,8)	917 (86,8)	922 (100)	922 (100)
MW (SD)	6,99 (5,878)	0,11 (3,211)	7,083 (6,385)	-0,061 (6,612)
MW (SE)	6,99 (0,194)	0,11 (0,106)	7,083 (0,210)	-0,061 (0,218)
Median	5,550	0,000	5,550	0,000
Q1; Q3	4,650; 7,150	-0,450; 0,400	4,550; 7,087	-0,450; 0,500
Min; Max	2,70; 116,45	-20,15; 69,70	2,700; 89,558	-95,200; 84,658
Woche 60				
n (%)	896 (84,8)	896 (84,8)	922 (100)	922 (100)
MW (SD)	6,86 (4,722)	-0,04 (2,526)	7,342 (7,251)	0,198 (7,635)
MW (SE)	6,86 (0,158)	-0,04 (0,084)	7,342 (0,239)	0,198 (0,251)

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

Veränderung zu Baseline im T25-FW^a				
	EVOLVE-MS-1 DRF N = 1057		DECIDE IFN β-1a N = 922	
	Beobachtet	Veränderung zu Baseline	Beobachtet	Veränderung zu Baseline
Median	5,500	-0,050	5,550	0,000
Q1; Q3	4,650; 7,100	-0,575; 0,400	4,600; 7,150	-0,488; 0,550
Min; Max	2,75; 48,50	-23,00; 31,30	2,600; 89,558	-95,050; 84,558
Woche 72				
n (%)	812 (76,8)	812 (76,8)	922 (100)	922 (100)
MW (SD)	7,07 (4,965)	0,15 (2,701)	7,234 (6,774)	0,091 (6,899)
MW (SE)	7,07 (0,174)	0,15 (0,095)	7,234 (0,223)	0,091 (0,227)
Median	5,675	0,000	5,575	0,023
Q1; Q3	4,650; 7,200	-0,550; 0,500	4,550; 7,150	-0,500; 0,600
Min; Max	2,60; 39,45	-16,85; 24,75	2,700; 90,400	-95,600; 67,350
Woche 84				
n (%)	734 (69,4)	734 (69,4)	922 (100)	922 (100)
MW (SD)	6,94 (4,591)	-0,01 (2,381)	7,563 (8,199)	0,420 (7,881)
MW (SE)	6,94 (0,169)	-0,01 (0,088)	7,563 (0,270)	0,420 (0,260)
Median	5,660	-0,050	5,650	0,100
Q1; Q3	4,650; 7,150	-0,600; 0,500	4,600; 7,300	-0,450; 0,700
Min; Max	2,90; 39,60	-17,05; 18,60	2,550; 101,950	-96,000; 82,258
Woche 96				
n (%)	675 (63,9)	675 (63,9)	922 (100)	922 (100)
MW (SD)	6,82 (4,312)	-0,02 (2,535)	7,637 (8,105)	0,499 (7,960)

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

Veränderung zu Baseline im T25-FW^a				
	EVOLVE-MS-1 DRF N = 1057		DECIDE IFN β-1a N = 922	
	Beobachtet	Veränderung zu Baseline	Beobachtet	Veränderung zu Baseline
MW (SE)	6,82 (0,166)	-0,02 (0,098)	7,637 (0,267)	0,499 (0,262)
Median	5,650	-0,050	5,600	0,100
Q1; Q3	4,650; 7,150	-0,550; 0,450	4,600; 7,294	-0,450; 0,750
Min; Max	2,70; 36,80	-17,15; 19,30	2,700; 100,300	-95,050; 77,250

^a Die Punktzahl für den T25-FW ist der Durchschnitt der beiden abgeschlossenen Versuche bei jeder Visite in Zeiteinheiten von Sekunden.

DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T25-FW: Timed 25-Foot Walk

Quelle:
 Zusätzliche statistische Auswertung der Studie EVOLVE-MS-1 [55]
 Zusätzliche statistische Auswertung der Studie DECIDE [51]

Der T25-FW bleibt konstant über den gesamten Studienverlauf bis Woche 96. Die mittlere Änderung gegenüber Baseline beträgt -0,02 Sekunden. Diese Entwicklung über die Zeit ist konsistent mit der Stabilität der Krankheitsaktivität.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.2.4 EQ-5D 5L VAS – 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 4-82: Operationalisierung von „EQ-5D 5L VAS“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-MS-1	<p>Der EQ-5D 5L ist ein validierter und etablierter Fragebogen, um den Gesundheitszustand eines Patienten bzw. einer Patientin indikationsübergreifend zu erfassen.</p> <p>Die VAS des EQ-5D ist eine vertikale 20 cm lange Analogskala und wird vom Patienten bzw. der Patientin selbst ausgefüllt. Die Skala reicht von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „besten vorstellbaren Gesundheitsstatus“ (Score = 100) bis • „schlechtesten vorstellbaren Gesundheitsstatus“ (Score = 0). <p><u>Patientenpopulation (Gesamtpopulation):</u></p> <p>ITT-Population: Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis von DRF erhalten haben.</p> <p><u>Patientengruppen:</u></p> <p>Die Auswertung der EQ-5D VAS erfolgte innerhalb der Gesamtpopulation.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <p>Behandlungsperiode: Tag 1 (Woche 1) bis einschließlich Woche 96</p> <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 10 mm • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % • Veränderung zu Baseline <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Der EQ-5D 5L VAS Score und die Veränderung zu Baseline während der Behandlungsperiode werden für die Gesamtpopulation zusammengefasst (n, MW, SD, Median, Min, Max, Max für kontinuierliche Variablen). Patienten ohne Baseline-Werte wurden in den Analysen nicht berücksichtigt.</p>
<p>DRF: Diroximelfumarat; EQ-5D 5L: Euroqol Group Health Outcome Measure (5 Level); ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

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.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „EQ-5D 5L VAS“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EVOLVE-MS-1	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
EQ 5D 5L: Euroqol Group Health Outcome Measure (5 Level); ITT: Intention to Treat; VAS: Visuelle Analogskala						

Bei der Studie EVOLVE-MS-1 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Die Endpunkterheber und -erheberinnen waren dementsprechend nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen nicht vor. Insgesamt ist aufgrund des Studiendesigns ohne Kontrollarm für den Endpunkt des EQ-5D 5L VAS von einer hohen Verzerrung auszugehen.

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.

Tabelle 4-84: Veränderung zu Baseline auf der EQ-5D 5L VAS – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)

Veränderung zu Baseline auf der EQ-5D 5L VAS		
EVOLVE-MS-1	DRF	
	N = 1057	
	Beobachtet	Veränderung zu Baseline
Baseline		
n (%)	1045 (98,9)	
MW	76,5	
SD	16,90	
SE	0,52	
Median	80,0	
Q1, Q3	70,0; 90,0	
Min, Max	4; 100	
Woche 24		
n (%)	999 (94,5)	998 (94,4)
MW	76,4	-0,1
SD	17,40	14,10
SE	0,55	0,45
Median	80,0	0,0
Q1, Q3	65,0; 90,0	-5,0; 5,0
Min, Max	10; 100	-61; 61
Woche 48		
n (%)	930 (88,0)	929 (87,9)
MW	75,7	-0,9
SD	17,85	13,85
SE	0,59	0,45
Median	80,0	0,0
Q1, Q3	65,0; 90,0	-7,0; 5,0
Min, Max	15; 100	-60; 63
Woche 72		
n (%)	824 (78,0)	823 (77,9)
MW	76,1	-0,3
SD	17,39	13,98
SE	0,61	0,49
Median	80,0	0,0
Q1, Q3	67,5; 90,0	-10,0; 5,0

Veränderung zu Baseline auf der EQ-5D 5L VAS		
EVOLVE-MS-1	DRF	
	N = 1057	
	Beobachtet	Veränderung zu Baseline
Min, Max	15; 100	-50; 76
Woche 96		
n (%)	687 (65,0)	686 (64,9)
MW	75,2	-0,9
SD	18,39	14,33
SE	0,70	0,55
Median	80,0	0,0
Q1, Q3	65,0; 90,0	-8,0; 5,0
Min, Max	2; 100	-90; 50
DRF: Diroximelfumarat; EQ-5D 5L: Euroqol Group Health Outcome Measure (5-Level); ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung der Studie EVOLVE-MS-1 [55]		

Der EQ-5D 5L bleibt in der Gesamtpopulation der EVOLVE-MS-1 konstant über den gesamten Studienverlauf bis Woche 96. Die mittlere Änderung gegenüber Baseline liegt bei < -1 . Diese Entwicklung über die Zeit ist konsistent mit der Stabilität der Krankheitsaktivität.

Der Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von 10 mm oder 15 % ist in den nachfolgenden Tabelle 4-85 und Tabelle 4-86 dargestellt.

Tabelle 4-85: Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 10 mm auf der EQ-5D 5L VAS – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)

Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 10 mm auf der EQ-5D 5L VAS	
EVOLVE-MS-1	DRF (Gesamtpopulation) N = 1057
Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung, n/N (%)	
Woche 24	203/998 (20,34)
Woche 48	189/929 (20,34)
Woche 72	182/823 (22,11)
Woche 96	142/686 (20,70)
Patienten und Patientinnen mit einer Verschlechterung, n/N (%)	
Woche 24	221/998 (22,14)
Woche 48	223/929 (24,00)
Woche 72	212/823 (25,76)
Woche 96	169/686 (24,64)
DRF: Diroximelfumarat; EQ-5D 5L: Euroqol Group Health Outcome Measure (5-Level); ITT: Intention to Treat; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung der Studie EVOLVE-MS-1 [55]	

Tabelle 4-86: Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % auf der EQ-5D 5L VAS – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)

Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % auf der EQ-5D 5L VAS	
EVOLVE-MS-1	DRF (Gesamtpopulation) N = 1057
Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung, n/N (%)	
Woche 24	116/998 (11,62)
Woche 48	100/929 (10,76)
Woche 72	92/823 (11,18)
Woche 96	84/686 (12,24)
Patienten und Patientinnen mit einer Verschlechterung, n/N (%)	
Woche 24	123/998 (12,32)
Woche 48	135/929 (14,53)
Woche 72	114/823 (13,85)
Woche 96	102/686 (14,87)
DRF: Diroximelfumarat; EQ-5D 5L: Euroqol Group Health Outcome Measure (5-Level); ITT: Intention to Treat; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung der Studie EVOLVE-MS-1 [55]	

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 SF-12 – 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 4-87: Operationalisierung des „SF-12“ – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-MS-1	<p>Der SF-12 ist ein generischer QoL-Fragebogen, der auf dem SF-36-Gesundheitsfragebogen basiert. Der SF-12 wird in der Version 2 (SF 12v2) eingesetzt. Mit Hilfe des SF-12 werden etwa 90 % der Varianz des SF-36 erfasst. Bestandteil des SF-12 sind 2 Indizien gesundheitsrelevanter QoL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SF-12 PCS • SF-12 MCS <p>Der SF-12 PCS und der SF-12 MCS werden über die transformierten Scores von 12 Fragen berechnet und reicht von 0 bis 100 (MW = 50, SD = 10 innerhalb der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung). Der Wert 0 entspricht hierbei dem niedrigste gemessenen Gesundheitslevel und der Wert 100 entspricht dem höchsten Gesundheitslevel auf der Skala.</p> <p><u>Patientenpopulation (Gesamtpopulation):</u></p> <p>ITT-Population: Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis von DRF erhalten haben.</p> <p><u>Patientengruppen:</u></p> <p>Die Auswertung des SF-12 erfolgte innerhalb der Gesamtpopulation.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <p>Behandlungsperiode: Tag 1 (Woche 1) bis einschließlich Woche 96</p> <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung zu Baseline im SF-12 (SF-12 PCS und SF-12 MCS) • Anzahl und Anteil von Patienten und Patientinnen mit einer Verschlechterung oder Verbesserung um 15 % im SF-12 PCS • Anzahl und Anteil von Patienten und Patientinnen mit einer Verschlechterung oder Verbesserung um 15 % im SF-12 MCS <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Der SF-12-Score und die Veränderung zu Baseline während der Behandlungsperiode werden für die Gesamtpopulation zusammengefasst (n, MW, SD, Median, Min, Max, Max für kontinuierliche Variablen). Patienten ohne Baseline-Werte wurden in den Analysen nicht berücksichtigt.</p>
<p>DRF: Diroximelfumarat; ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; MCS: Mental Component Summary; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; QoL: Quality of Life (Lebensqualität); SD: Standardabweichung; SF-12: Short Form Health Survey-12; SF-36: Short Form Health Survey-36</p>	

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.

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SF-12 in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EVOLVE-MS-1	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to Treat; SF-12: Short Form Health Survey-12						

Bei der Studie EVOLVE-MS-1 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Die Endpunkterheber und -erheberinnen waren dementsprechend nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen nicht vor. Insgesamt ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollarm für den Endpunkt des SF-12 von einer hohen Verzerrung auszugehen.

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.

Tabelle 4-89: Veränderung zu Baseline im SF-12 PCS – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)

Veränderung zu Baseline im SF-12 PCS		
EVOLVE-MS-1	DRF	
	N = 1057	
	Beobachtet	Veränderung zu Baseline
Baseline		
n (%)	1053 (99,6)	
MW	43,70	
SD	10,709	
SE	0,330	
Median	44,03	
Q1, Q3	36,14; 53,31	
Min, Max	13,5; 63,1	
Woche 24		
n (%)	996 (94,2)	992 (93,9)
MW	43,77	-0,09
SD	10,617	7,024
SE	0,336	0,223
Median	44,11	0,00
Q1, Q3	36,29; 53,44	-3,82; 3,46
Min, Max	11,4; 64,1	-34,0; 28,1
Woche 48		
n (%)	930 (88,0)	926 (87,6)
MW	43,61	-0,23
SD	10,620	6,923
SE	0,348	0,228
Median	44,28	-0,03
Q1, Q3	36,25; 52,97	-4,02; 3,66
Min, Max	11,2; 67,3	-29,0; 25,9

Veränderung zu Baseline im SF-12 PCS		
EVOLVE-MS-1	DRF	
	N = 1057	
	Beobachtet	Veränderung zu Baseline
Woche 72		
n (%)	816 (77,2)	814 (77,0)
MW	43,49	-0,32
SD	10,859	7,359
SE	0,380	0,258
Median	43,74	0,00
Q1, Q3	36,42; 53,14	-4,43; 3,64
Min, Max	8,7; 67,0	-25,4; 35,4
Woche 96		
n (%)	683 (64,6)	681 (64,4)
MW	43,80	0,12
SD	10,506	7,062
SE	0,402	0,271
Median	43,68	0,00
Q1, Q3	36,69; 53,24	-3,78; 3,93
Min, Max	11,8; 65,7	-25,1; 21,3
<p>DRF: Diroximelfumarat; ITT: Intention to treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; PCS: Physical Component Summary; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-12: Short Form Health Survey-12</p> <p>Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung der Studie EVOLVE-MS-1 [55]</p>		

Tabelle 4-90: Veränderung zu Baseline im SF-12 MCS – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)

Veränderung zu Baseline im SF-12 MCS		
EVOLVE-MS-1	DRF	
	N = 1057	
	Beobachtet	Veränderung zu Baseline
Baseline		
n (%)	1053 (99,6)	
MW	49,18	
SD	9,969	
SE	0,307	
Median	51,22	
Q1, Q3	43,01; 57,16	
Min, Max	12,7; 67,7	
Woche 24		
n (%)	996 (94,2)	992 (93,9)
MW	48,52	-0,68
SD	10,014	8,567
SE	0,317	0,272
Median	50,12	-0,25
Q1, Q3	42,35; 56,53	-5,29; 3,69
Min, Max	10,4; 68,7	-41,5; 33,6
Woche 48		
n (%)	930 (88,0)	926 (87,6)
MW	47,79	-1,38
SD	10,185	9,161
SE	0,334	0,301
Median	49,02	-0,91
Q1, Q3	40,80; 55,76	-6,47; 3,80
Min, Max	12,0; 68,9	-39,7; 36,7
Woche 72		
n (%)	816 (77,2)	814 (77,0)
MW	47,69	-1,37
SD	10,307	9,536
SE	0,361	0,334
Median	49,18	-0,95
Q1, Q3	40,64; 55,87	-6,56; 3,78

Veränderung zu Baseline im SF-12 MCS		
EVOLVE-MS-1	DRF	
	N = 1057	
	Beobachtet	Veränderung zu Baseline
Min, Max	11,7; 69,2	-35,1; 33,7
Woche 96		
n (%)	683 (64,6)	681 (64,4)
MW	47,57	-1,21
SD	10,143	9,610
SE	0,388	0,368
Median	49,18	-0,40
Q1, Q3	40,53; 55,85	-6,84; 4,27
Min, Max	6,0; 65,8	-42,3; 33,9
DRF: Diroximelfumarat; ITT: Intention to treat; Max: Maximum; MCS: Mental Component Summary; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-12: Short Form Health Survey-12 Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung der Studie EVOLVE-MS-1 [55]		

Der SF-12 bleibt in der Gesamtpopulation der EVOLVE-MS-1 in allen Subskalen konstant über den gesamten Studienverlauf bis Woche 96. Diese Entwicklung über die Zeit ist konsistent mit der Stabilität der Krankheitsaktivität.

Der Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von 15 % ist in den nachfolgenden Tabelle 4-91 und Tabelle 4-92 dargestellt.

Tabelle 4-91: Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im SF-12 PCS – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)

Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im SF-12 PCS	
EVOLVE-MS-1	DRF (Gesamtpopulation) N = 1057
Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung, n/N (%)	
Woche 24	29/992 (2,92)
Woche 48	20/926 (2,16)
Woche 72	19/814 (2,33)
Woche 96	19/681 (2,79)
Patienten und Patientinnen mit einer Verschlechterung, n/N (%)	
Woche 24	20/992 (2,02)
Woche 48	23/926 (2,48)
Woche 72	25/814 (3,07)
Woche 96	14/681 (2,06)
DRF: Diroximelfumarat; ITT: Intention to Treat; N: Anzahl Patienten in der Gesamtpopulation; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; SF-12: Short Form Health Survey-12	
Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung der Studie EVOLVE-MS-1 [55]	

Tabelle 4-92: Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im SF-12 MCS – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)

Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im SF-12 MCS	
EVOLVE-MS-1	DRF (Gesamtpopulation) N = 1057
Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung, n/N (%)	
Woche 24	40/992 (4,03)
Woche 48	38/926 (4,10)
Woche 72	32/814 (3,93)
Woche 96	30/681 (4,41)
Patienten und Patientinnen mit einer Verschlechterung, n/N (%)	
Woche 24	46/992 (4,64)
Woche 48	66/926 (7,13)
Woche 72	62/814 (7,62)
Woche 96	42/681 (6,17)
DRF: Diroximelfumarat; ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; SF-12: Short Form Health Survey-12	
Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung der Studie EVOLVE-MS-1 [55]	

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.4 Sicherheit – 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 4-93: Operationalisierung von Endpunkten zur Sicherheit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-MS-1	<p>Zu den UE zählten jegliche unerwünschte Ereignisse, welche während der Studie neu auftrat oder sich verschlechterte, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Einnahme des Studienmedikaments bestand. Krankheiten, die bereits vor Studieneinschluss bei einem Patienten bzw. einer Patientin auftraten und sich im Laufe der Studie verschlechterten, zählten zu den UE.</p> <p>Eine Behinderungsprogression gemäß des EDSS wurde in der Wirksamkeitsanalyse erfasst und zählte nicht zu den UE, solange es nicht die Definition eines SUE erfüllte.</p> <p>Schübe durch MS zählten im Allgemeinen weder zu den UE noch zu den SUE.</p> <p>Eine Schwangerschaft wird nicht als UE gezählt, jedoch führte eine Schwangerschaft zu einem Therapieabbruch.</p> <p>UE wurden in folgende Schweregrade eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Führt zu einem Wahrnehmen des Anzeichens oder Symptoms, ist jedoch einfach tolerierbar und beeinträchtigt nicht die üblichen Aktivitäten. • Moderat: Führt zu Beschwerden, welche ausreichen, um die üblichen Aktivitäten zu beeinträchtigen. • Schwer: Macht handlungsunfähig; führt zur Unfähigkeit zu Arbeiten oder üblichen Aktivität nachzugehen. <p>Ein SUE wurde als eines oder mehrere der folgenden Ereignisse definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Lebensbedrohend. Der Patient bzw. die Patientin ist unmittelbar beim Auftreten vom Tod durch die Reaktion bedroht. Dies schließt keine Reaktionen ein, die in einer schwereren Form möglicherweise zum Tod geführt hätten. • Erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden stationären Krankenhausaufenthalts. Die Einweisung in ein Krankenhaus aufgrund einer vor Studieneinschluss geplanten frei gewählten Operation zählt nicht als SUE. • Resultiert in einer Behinderung / Invalidität (z. B. in einer bedeutenden Störung der Fähigkeit eines Patienten bzw. einer Patientin normalen Aktivitäten des täglichen Lebens nachzugehen). • Ereignisse, die eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen <p>Medizinische Ereignisse, die nicht tödlich bzw. unmittelbar lebensbedrohend sind, oder eine Hospitalisierung erfordern, können als SUE aufgefasst werden, wenn dieses – nach Beurteilung des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin – den Patienten bzw. die Patientin gefährdet oder ein Eingreifen notwendig macht, um oben genannte Schäden zu verhindern.</p> <p>Während der Studie wurden folgende AESI erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaxie und Angioödem (nur SUE) basierend auf dem SMQ (nur begrenzte Begriffe) „Anaphylaktische Reaktion“ und „Angioödem“ • Opportunistische Infektionen (UE und SUE) basierend auf 421 PT der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Untersuchungen“ • Infektionen (nur schwerwiegenden Infektionen, einschließlich schwerwiegenden Opportunistische Infektionen, der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“)

- Lymphopenie basierend auf der SMQ „Hämatopoetische Leukopenie“
- Malignitäten basierend auf der SMQ „Maligne oder unspezifizierte Tumoren“
- Prä-maligne Konditionen basierend auf der SMQ „Prä-maligne Erkrankungen (SMQ)“
- Leberverletzung basierend auf dem SMQ: „Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs“, „Leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome“, „Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschaden bedingte Erkrankungen“ und Hepatitis, nicht infektiös“
- Nierenschädigung basierend auf den SMQ: „Akutes Nierenversagen“ und „Tubulo-interstitielle Erkrankungen“
- Herzerkrankungen basierend auf der SOC „Herzerkrankungen“ einschließlich aller PT mit Ausnahme der High-Level Gruppen „Neubildungen des Herzens“ und „Kongenitale Herzerkrankungen“
- potenzieller Missbrauch basierte auf einer Suche in MedDRA gemäß der Vorgaben der US-FDA Leitlinie einschließlich der Kategorien „potenzieller Missbrauch – Missbrauchsverhalten“, „potenzieller Missbrauch – unspezifisch“ und „mit Euphorie in Beziehung stehend“
- Gastrointestinale Verträglichkeit basierend auf den SMQ „Gastrointestinale unspezifische Entzündungen (nur begrenzte Begriffe)“ und „Gastrointestinale unspezifische Symptome und therapeutische Verfahren (nur begrenzte Begriffe)“, einschließlich der SUE in diesen Kategorien, sowie UE die zum Abbruch der Therapie führten.
- Pankreatitis basierend auf den PT: „Pankreasenzyme erhöht“, „Pankreatitis akut“, „Pankreatitis“ und „Pankreatitis Rezidiv“

Patientenpopulation (Gesamtpopulation):

Sicherheitspopulation: Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis von DRF erhalten haben.

Patientengruppen:

Die Auswertung der Sicherheit erfolgte innerhalb der Gesamtpopulation.

Erhebungszeitraum:

Relevant für die Analyse sind jene UE (TEAE), die am Tag der ersten Dosis von DRF oder danach begannen oder sich verschlechterten. Dieser Zeitraum betrug für alle Patientengruppe 96 Wochen Behandlung zusätzlich einer Nachbeobachtung von 2 Wochen.

Es wurden folgende Zeiträume für die Analysen berücksichtigt:

- Behandlungsperiode: Tag 1 (Woche 1) bis einschließlich Woche 96
- Nachbeobachtungszeit: 2 Wochen nach Behandlungsende

Variablen:

- Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit mindestens 1 UE.
- Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit UE, die bei mindestens 1 % der Patienten und Patientinnen auftraten nach SOC und PT
- Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit mindestens 1 UE nach Schweregrad
- Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit leichten UE, die bei mindestens 1 % der Patienten auftraten nach SOC und PT (Darstellung in Anhang 4-G)
- Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit moderaten UE, die bei mindestens 1 % der Patienten und Patientinnen auftraten nach SOC und PT (Darstellung in Anhang 4-G)
- Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit schweren UE, die bei mindestens 1 % der Patienten auftraten nach SOC und PT (Darstellung in Anhang 4-

	<p>G)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit mindestens 1 SUE • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten und Patientinnen auftraten nach SOC und PT • Anzahl und Anteil der Therapieabbrüche • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einem AESI <p><u>Statistische Methoden:</u> Die Klassifizierung der UE nach SOC und PT erfolgte mittels MedDRA Version 20.1 oder höher. Es erfolgte eine zusammenfassende deskriptive Darstellung (n, MW, SD, Median, Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten pro Kategorie für kategorische Variablen) für die Gesamtpopulation.</p>
DECIDE	<p>Jedes unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborbefunde), Symptom oder jede Krankheit wurde als unerwünschtes Ereignis definiert, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <p>Jedes UE, das von der ersten Dosis bis zum letzten Studienbesuch aufgetreten ist, wurde im CRF dokumentiert. Diese Dokumentation fand unabhängig von der Schwere der Ereignisse oder deren Zusammenhang mit der Behandlung statt.</p> <p>Alle erfassten UE wurden nach MedDRA (Version 16.1) klassifiziert.</p> <p>SUEs sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • den Tod eines Patienten bzw. einer Patientin zur Folge haben • vom Prüfarzt bzw. der Prüfarztin als unmittelbar lebensbedrohend beurteilt werden – das schließt keine Ereignisse ein, die bei einem schwereren Verlauf tödlich enden können • einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen • eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Invalidität zur Folge haben oder • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen. <p>Ein SUE ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das – nach Beurteilung des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin– den Patienten bzw. die Patientin gefährdet oder ein Eingreifen notwendig macht, um oben genannte Schäden zu verhindern.</p> <p>Bei „Therapie- oder Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UE erfolgten.</p> <p><u>Patientenpopulation</u> Sicherheitspopulation: Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis von IFN β-1a erhalten haben.</p> <p><u>Patientengruppen</u> Die Auswertung der Sicherheit erfolgte innerhalb des IFN β-1a-Arms.</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u> Die Sicherheitsanalysen umfassen alle Sicherheitsdaten, die während des Behandlungszeitraums von 96 bis 144 Wochen gesammelt wurden, und alle Sicherheits-Visiten im Follow-up von 24 Wochen.</p> <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit mindestens 1 UE. • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit UE, die bei mindestens 1 % der Patienten und Patientinnen auftraten nach SOC und PT • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit mindestens 1 UE nach Schweregrad • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit <u>leichten</u> UE, die bei

	<p>mindestens 1 % der Patienten und Patientinnen auftraten nach SOC und PT (Darstellung in Anhang 4-G)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit <u>moderaten</u> UE, die bei mindestens 1 % der Patienten und Patientinnen auftraten nach SOC und PT (Darstellung in Anhang 4-G) • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit <u>schweren</u> UE, die bei mindestens 1 % der Patienten und Patientinnen auftraten nach SOC und PT (Darstellung in Anhang 4-G) • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit mindestens 1 SUE • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten und Patientinnen auftraten nach SOC und PT • Anzahl und Anteil der Therapieabbrüche <p><u>Statistische Methoden</u> Die Klassifizierung der UE nach SOC und PT erfolgte mittels MedDRA Version 16.1 oder höher. Es erfolgte eine zusammenfassende deskriptive Darstellung (n, MW, SD, Median, Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten und Patientinnen pro Kategorie für kategorische Variablen) für die Gesamtpopulation.</p>
Gematchter indirekter Vergleich	<p>Der gematchte indirekte Vergleich beruht auf den jeweiligen Studienarmen von EVOLVE-MS-1 (DRF) und DECIDE (IFN β-1a). Detaillierte Informationen zur Erhebung des jeweiligen Endpunktes sind zuvor dargestellt.</p> <p><u>Patientenpopulation:</u> Population des gematchten indirekten Vergleiches: Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis von DRF oder IFN β-1a erhalten haben.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Der Vergleich wird über einen Zeitraum von 96 Wochen durchgeführt.</p> <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit mindestens 1 UE. • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit UE, die bei mindestens 1 % der Patienten und Patientinnen auftraten nach SOC und PT • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit mindestens 1 UE nach Schweregrad • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit <u>leichten</u> UE, die bei mindestens 1 % der Patienten und Patientinnen auftraten nach SOC und PT (Darstellung in Anhang 4-G) • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit <u>moderaten</u> UE, die bei mindestens 1 % der Patienten und Patientinnen auftraten nach SOC und PT (Darstellung in Anhang 4-G) • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit <u>schweren</u> UE, die bei mindestens 1 % der Patienten und Patientinnen auftraten nach SOC und PT (Darstellung in Anhang 4-G) • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit mindestens 1 SUE • Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten und Patientinnen auftraten nach SOC und PT • Anzahl und Anteil der Therapieabbrüche <p><u>Statistische Methoden:</u> RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet.</p>

AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); ARR: Absolute Risikoreduktion; CRF: Case Report Form; DRF: Diroximelfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FDA: Federal Drug Administration; IFN: Interferon; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event (therapiebezogenes unerwünschtes Ereignis); UE: Unerwünschtes Ereignis

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.

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie						
EVOLVE-MS-1	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
DECIDE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gematchter indirekter Vergleich						
DRF vs. IFN β -1a	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat						

Bei der Studie EVOLVE-MS-1 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Die Endpunkterheber und -erheberinnen waren dementsprechend nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen nicht vor. Insgesamt ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollarm für die Endpunkte der Sicherheit von einer hohen Verzerrung auszugehen.

Die Studien DECIDE und EVOLVE-MS-2 erfolgten doppelblind, d. h. die Patienten und Patientinnen und das gesamte Studienpersonal waren bezüglich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das Safety-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Sicherheit“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Der gematchte indirekte Vergleich ist konservativ per se als potenziell hoch verzerrt einzustufen.

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.

4.3.2.3.4.1 UE – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-95: Ergebnisse für UE Gesamtraten – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE, n (%)	424 (91,4)	398 (85,8)	0,939 [0,896; 0,983] 0,008	-0,056 [-0,097; -0,015] 0,007	0,569 [0,375; 0,862] 0,008
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE nach SOC und PT, das bei ≥ 1 % der Patienten und Patientinnen und ≥ 10 Patienten und Patientinnen auftrat, n (%)					
Erkrankungen des Nervensystems	281 (60,6)	215 (46,3)	0,765 [0,677; 0,865] <0,001	-0,142 [-0,206; -0,079] <0,001	0,562 [0,433; 0,73] <0,001
Multiple Sklerose Rezidiv	195 (42,0)	110 (23,7)	0,564 [0,464; 0,686] <0,001	-0,183 [-0,243; -0,124] <0,001	0,429 [0,323; 0,569] <0,001
Kopfschmerzen	88 (19,0)	42 (9,1)	0,477 [0,338; 0,673] <0,001	-0,099 [-0,143; -0,055] <0,001	0,425 [0,287; 0,63] <0,001
Schwindelgefühl	21 (4,5)	31 (6,7)	1,476 [0,861; 2,53] 0,157	0,022 [-0,008; 0,051] 0,153	1,51 [0,855; 2,669] 0,156
Parästhesie	28 (6,0)	22 (4,7)	0,786 [0,456; 1,353] 0,384	-0,013 [-0,042; 0,016] 0,383	0,775 [0,437; 1,376] 0,384

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β-1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Hypoästhesie	30 (6,5)	20 (4,3)	0,667 [0,384; 1,157] 0,149	-0,022 [-0,051; 0,008] 0,146	0,652 [0,365; 1,165] 0,149
Brennen	8 (1,7)	13 (2,8)	1,625 [0,68; 3,884] 0,275	0,011 [-0,008; 0,03] 0,269	1,643 [0,675; 4,002] 0,274
Muskelspastik	10 (2,2)	10 (2,2)	1 [0,420; 2,38] 1,000	0 [-0,019; 0,019] 1,000	1 [0,412; 2,426] 1,000
Migräne	15 (3,2)	8 (1,7)	0,533 [0,228; 1,246] 0,146	-0,015 [-0,035; 0,005] 0,139	0,525 [0,221; 1,251] 0,146
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	269 (58,0)	213 (45,9)	0,792 [0,698; 0,898] <0,001	-0,121 [-0,185; -0,057] <0,001	0,615 [0,475; 0,797] <0,001
Nasopharyngitis	103 (22,2)	65 (14,0)	0,631 [0,476; 0,837] 0,001	-0,082 [-0,131; -0,033] 0,001	0,571 [0,406; 0,803] 0,001
Infektion der oberen Atemwege	70 (15,1)	61 (13,1)	0,871 [0,634; 1,198] 0,397	-0,019 [-0,064; 0,025] 0,396	0,852 [0,588; 1,234] 0,396

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Harnwegsinfektion	53 (11,4)	34 (7,3)	0,642 [0,425; 0,968] 0,034	-0,041 [-0,078; -0,004] 0,032	0,613 [0,391; 0,963] 0,034
Sinusitis	24 (5,2)	21 (4,5)	0,875 [0,494; 1,549] 0,647	-0,007 [-0,034; 0,021] 0,647	0,869 [0,477; 1,584] 0,647
Bronchitis	23 (5,0)	18 (3,9)	0,783 [0,428; 1,431] 0,426	-0,011 [-0,037; 0,016] 0,424	0,774 [0,412; 1,454] 0,426
Grippe	25 (5,4)	15 (3,2)	0,6 [0,321; 1,123] 0,110	-0,022 [-0,048; 0,005] 0,106	0,587 [0,305; 1,128] 0,110
Herpes Zoster	5 (1,1)	13 (2,8)	2,6 [0,934; 7,234] 0,067	0,017 [-0,001; 0,035] 0,056	2,646 [0,936; 7,483] 0,067
Pharyngitis	28 (6,0)	13 (2,8)	0,464 [0,244; 0,885] 0,020	-0,032 [-0,059; -0,006] 0,016	0,449 [0,23; 0,878] 0,019
Oraler Herpes	18 (3,9)	7 (1,5)	0,389 [0,164; 0,922] 0,032	-0,024 [-0,045; -0,003] 0,025	0,38 [0,157; 0,918] 0,031

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Rhinitis	14 (3,0)	5 (1,1)	0,357 [0,108; 1,026] 0,046	-0,019 [-0,038; -0,001] 0,037	0,35 [0,125; 0,98] 0,046
Ohreninfektion	12 (2,6)	4 (0,9)	0,333 [0,13; 0,984] 0,055	-0,017 [-0,034; -0,001] 0,043	0,328 [0,105; 1,023] 0,055
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	115 (24,8)	139 (30,0)	1,209 [0,979; 1,493] 0,078	0,052 [-0,006; 0,109] 0,077	1,298 [0,972; 1,734] 0,078
Diarrhö	21 (4,5)	42 (9,1)	2 [1,204; 3,323] 0,007	0,045 [0,013; 0,078] 0,006	2,1 [1,223; 3,605] 0,007
Übelkeit	23 (5,0)	26 (5,6)	1,13 [0,655; 1,952] 0,660	0,007 [-0,022; 0,035] 0,660	1,138 [0,64; 2,026] 0,660
Abdominalschmerz	12 (2,6)	22 (4,7)	1,833 [0,918; 3,661] 0,086	0,022 [-0,003; 0,046] 0,080	1,875 [0,917; 3,834] 0,085
Schmerzen Oberbauch	9 (1,9)	19 (4,1)	2,111 [0,965; 4,617] 0,061	0,022 [-0,0004; 0,044] 0,055	2,159 [0,966; 4,822] 0,061

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Erbrechen	16 (3,4)	14 (3,0)	0,875 [0,432; 1,772] 0,711	-0,004 [-0,027; 0,018] 0,710	0,871 [0,42; 1,806] 0,711
Obstipation	15 (3,2)	13 (2,8)	0,867 [0,417; 1,801] 0,701	-0,004 [-0,027; 0,018] 0,701	0,863 [0,406; 1,834] 0,701
Gastroösophageale Refluxerkrankung	3 (0,6)	11 (2,4)	3,667 [1,03; 13,058] 0,045	0,017 [0,002; 0,033] 0,031	3,731 [1,034; 13,463] 0,044
Gastritis	13 (2,8)	6 (1,3)	0,462 [0,177; 1,204] 0,114	-0,015 [-0,033; 0,003] 0,104	0,455 [0,171; 1,206] 0,113
Zahnschmerzen	13 (2,8)	3 (0,6)	0,231 [0,066; 0,805] 0,021	-0,022 [-0,038; -0,005] 0,011	0,226 [0,064; 0,798] 0,021
Gefäßerkrankungen	27 (5,8)	138 (29,7)	5,111 [3,454; 7,563] <0,001	0,239 [0,193; 0,286] <0,001	6,851 [4,427; 10,603] <0,001
Flush	2 (0,4)	117 (25,2)	58,5 [14,545; 235,283] <0,001	0,248 [0,208; 0,288] <0,001	77,888 [19,118; 317,311] <0,001

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Hypertonie	14 (3,0)	12 (2,6)	0,857 [0,401; 1,833] 0,691	-0,004 [-0,026; 0,017] 0,691	0,853 [0,39; 1,865] 0,691
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	145 (31,3)	111 (23,9)	0,766 [0,62; 0,945] 0,013	-0,073 [-0,131; -0,016] 0,012	0,692 [0,518; 0,924] 0,013
Arthralgie	32 (6,9)	26 (5,6)	0,813 [0,492; 1,341] 0,417	-0,013 [-0,044; 0,018] 0,416	0,801 [0,47; 1,367] 0,417
Schmerzen in den Extremitäten	34 (7,3)	24 (5,2)	0,706 [0,425; 1,171] 0,178	-0,022 [-0,053; 0,01] 0,175	0,69 [0,402; 1,183] 0,177
Rückenschmerzen	35 (7,5)	23 (5,0)	0,657 [0,395; 1,095] 0,107	-0,026 [-0,057; 0,005] 0,103	0,639 [0,372; 1,1] 0,106
Muskelspasmen	18 (3,9)	16 (3,4)	0,889 [0,459; 1,722] 0,727	-0,004 [-0,029; 0,02] 0,727	0,885 [0,446; 1,757] 0,727
Muskelschwäche	25 (5,4)	11 (2,4)	0,44 [0,219; 0,884] 0,021	-0,03 [-0,055; -0,005] 0,017	0,426 [0,207; 0,877] 0,021

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Nackenschmerzen	9 (1,9)	10 (2,2)	1,111 [0,456; 2,709] 0,817	0,002 [-0,016; 0,02] 0,817	1,114 [0,448; 2,766] 0,817
Muskuloskelettale Steifigkeit	11 (2,4)	6 (1,3)	0,546 [0,203; 1,463] 0,228	-0,011 [-0,028; 0,007] 0,221	0,54 [0,198; 1,471] 0,228
Myalgie	35 (7,5)	5 (1,1)	0,143 [0,057; 0,361] <0,001	-0,065 [-0,091; -0,039] <0,001	0,134 [0,052; 0,344] <0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	96 (20,7)	107 (23,1)	1,115 [0,874; 1,422] 0,383	0,024 [-0,03; 0,077] 0,382	1,149 [0,841; 1,569] 0,383
Erythem	8 (1,7)	29 (6,3)	3,625 [1,675; 7,845] 0,001	0,045 [0,02; 0,07] <0,001	3,8 [1,718; 8,404] <0,001
Pruritus	7 (1,5)	23 (5,0)	3,286 [1,424; 7,582] 0,005	0,035 [0,012; 0,057] 0,003	3,405 [1,447; 8,015] 0,005
Ausschlag	13 (2,8)	12 (2,6)	0,923 [0,426; 2,002] 0,839	-0,002 [-0,023; 0,019] 0,839	0,921 [0,416; 2,04] 0,839

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Kontaktdermatitis	12 (2,6)	0	0,04 [0,002; 0,674] 0,025	-0,026 [-0,043; -0,009] 0,001	0,039 [0,002; 0,66] 0,025
Untersuchungen	119 (25,6)	99 (21,3)	0,832 [0,659; 1,051] 0,122	-0,043 [-0,098; 0,011] 0,121	0,786 [0,58; 1,066] 0,122
Alaninaminotransferase erhöht	36 (7,8)	29 (6,3)	0,806 [0,503; 1,291] 0,369	-0,015 [-0,048; 0,018] 0,368	0,793 [0,477; 1,316] 0,369
Aspartataminotransferase erhöht	24 (5,2)	16 (3,4)	0,667 [0,359; 1,239] 0,199	-0,017 [-0,043; 0,009] 0,196	0,655 [0,343; 1,249] 0,199
Albumin/Kreatinin Quotient im Urin erhöht	0	15 (3,2)	31 [1,860; 516,569] 0,017	0,032 [0,014; 0,051] <0,001	32,035 [1,911; 536,978] 0,016
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0	13 (2,8)	27 [1,61; 452,857] 0,022	0,028 [0,011; 0,045] <0,001	27,777 [1,646; 468,654] 0,021
Lymphozytenzahl erniedrigt	6 (1,3)	11 (2,4)	1,833 [0,684; 4,916] 0,228	0,011 [-0,007; 0,028] 0,221	1,854 [0,68; 5,055] 0,228

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF vs. IFN β-1a				
	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Beta 2 Mikroglobulin im Urin erhöht	0	10 (2,2)	21 [1,234; 357,324] 0,035	0,022 [0,006; 0,037] 0,004	21,462 [1,254; 367,332] 0,034
Gewicht erniedrigt	4 (0,9)	10 (2,2)	2,5 [0,79; 7,914] 0,119	0,013 [-0,003; 0,029] 0,106	2,533 [0,789; 8,135] 0,118
Körpertemperatur erhöht	10 (2,2)	0	0,048 [0,003; 0,81] 0,035	-0,022 [-0,037; -0,006] 0,004	0,047 [0,003; 0,798] 0,034
Gamma- Glutamyltransferase erhöht	14 (3,0)	0	0,035 [0,002; 0,576] 0,019	-0,03 [-0,048; -0,013] <0,001	0,033 [0,002; 1,562] 0,018
Leberfunktionstest anomal	11 (2,4)	0	0,044 [0,003; 0,736] 0,030	-0,024 [-0,04; -0,008] 0,002	0,042 [0,003; 0,723] 0,029
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	272 (58,6)	90 (19,4)	0,331 [0,271; 0,404] <0,001	-0,392 [-0,45; -0,335] <0,001	0,17 [0,127; 0,228] <0,001
Ermüdung	41 (8,8)	38 (8,2)	0,927 [0,608; 1,414] 0,724	-0,007 [-0,042; 0,029] 0,724	0,92 [0,58; 1,46] 0,724

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Asthenie	24 (5,2)	12 (2,6)	0,5 [0,253; 0,988] 0,046	-0,026 [-0,051; -0,001] 0,041	0,487 [0,240; 0,985] 0,045
Wärmegefühl	3 (0,6)	12 (2,6)	4 [1,136; 14,082] 0,031	0,019 [0,003; 0,036] 0,019	4,08 [1,144; 14,553] 0,030
Fieber	61 (13,1)	9 (1,9)	0,148 [0,074; 0,294] <0,001	-0,112 [-0,145; -0,079] <0,001	0,131 [0,064; 0,267] <0,001
Grippeähnliche Erkrankung	166 (35,8)	3 (0,6)	0,018 [0,006; 0,056] <0,001	-0,351 [-0,396; -0,307] <0,001	0,012 [0,004; 0,037] <0,001
Schmerz	16 (3,4)	2 (0,4)	0,125 [0,029; 0,541] 0,005	-0,03 [-0,048; -0,013] <0,001	0,121 [0,028; 0,53] 0,005
Schüttelfrost	20 (4,3)	0	0,024 [0,002; 0,402] 0,009	-0,043 [-0,064; -0,023] <0,001	0,023 [0,001; 0,387] 0,009
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	15 (3,2)	0	0,032 [0,002; 0,538] 0,017	-0,032 [-0,051; -0,014] <0,001	0,031 [0,002; 0,523] 0,016

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Erythem an der Injektionsstelle	25 (5,4)	0	0,02 [0,001; 0,321] 0,006	-0,054 [-0,077; -0,031] <0,001	0,019 [0,001; 0,306] 0,005
Schmerzen an der Injektionsstelle	44 (9,5)	0	0,011 [0,001; 0,182] 0,002	-0,095 [-0,124; -0,066] <0,001	0,01 [0,001; 0,166] 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	40 (8,6)	65 (14,0)	1,625 [1,12; 2,358] 0,011	0,054 [0,013; 0,095] 0,009	1,727 [1,138; 2,62] 0,010
Lymphopenie	15 (3,2)	46 (9,9)	3,067 [1,737; 5,414] <0,001	0,067 [0,035; 0,098] <0,001	3,294 [1,812; 5,989] <0,001
Leukopenie	6 (1,3)	10 (2,2)	1,667 [0,611; 4,548] 0,319	0,009 [-0,008; 0,025] 0,313	1,681 [0,606; 4,665] 0,318
Anämie	15 (3,2)	4 (0,9)	0,267 [0,089; 0,797] 0,018	-0,024 [-0,042; -0,006] 0,011	0,26 [0,086; 0,79] 0,018
Psychiatrische Erkrankungen	97 (20,9)	64 (13,8)	0,66 [0,495; 0,88] 0,005	-0,071 [-0,12; -0,023] 0,004	0,605 [0,428; 0,856] 0,004

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF vs. IFN β -1a				
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Depression	31 (6,7)	22 (4,7)	0,71 [0,417; 1,207] 0,206	-0,019 [-0,049; 0,01] 0,203	0,695 [0,396; 1,22] 0,205
Angst	22 (4,7)	12 (2,6)	0,546 [0,273; 1,089] 0,086	-0,022 [-0,046; 0,003] 0,080	0,533 [0,261; 1,091] 0,085
Schlaflosigkeit	31 (6,7)	7 (1,5)	0,226 [0,1; 0,508] <0,001	-0,052 [-0,077; -0,026] <0,001	0,214 [0,093; 0,491] <0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	67 (14,4)	52 (11,2)	0,776 [0,553; 1,089] 0,142	-0,032 [-0,075; 0,011] 0,140	0,748 [0,508; 1,102] 0,142
Husten	23 (5,0)	11 (2,4)	0,478 [0,236; 0,97] 0,041	-0,026 [-0,05; -0,002] 0,036	0,466 [0,224; 0,967] 0,040
Schmerzen im Oropharynx	23 (5,0)	7 (1,5)	0,304 [0,132; 0,702] 0,005	-0,035 [-0,057; -0,012] 0,003	0,294 [0,125; 0,691] 0,005
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	74 (15,9)	45 (9,7)	0,608 [0,43; 0,861] 0,005	-0,063 [-0,105; -0,02] 0,004	0,566 [0,381; 0,841] 0,005

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β-1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Sturz	21 (4,5)	8 (1,7)	0,381 [0,171; 0,851] 0,019	-0,028 [-0,05; -0,006] 0,014	0,37 [0,162; 0,844] 0,018
Kontusion	16 (3,4)	4 (0,9)	0,25 [0,084; 0,742] 0,013	-0,026 [-0,045; -0,007] 0,006	0,244 [0,081; 0,734] 0,012
Augenerkrankungen	45 (9,7)	30 (6,5)	0,667 [0,428; 1,039] 0,073	-0,032 [-0,067; 0,003] 0,070	0,644 [0,398; 1,041] 0,073
Augenschmerzen	8 (1,7)	10 (2,2)	1,25 [0,498; 3,139] 0,635	0,004 [-0,013; 0,022] 0,634	1,256 [0,491; 3,21] 0,635
Sehen verschwommen	10 (2,2)	6 (1,3)	0,6 [0,22; 1,637] 0,319	-0,009 [-0,025; 0,008] 0,313	0,595 [0,214; 1,65] 0,318
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	23 (5,0)	23 (5,0)	1 [0,569; 1,757] 1,000	0 [-0,028; 0,028] 1,000	1 [0,553; 1,809] 1,000
Vertigo	11 (2,4)	15 (3,2)	1,364 [0,633; 2,937] 0,428	0,009 [-0,013; 0,03] 0,426	1,376 [0,625; 3,028] 0,428

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
ARR: Absolute Risikoreduktion; DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]					

Insgesamt haben 398 Patienten und Patientinnen (85,8 %) in der DRF-Gruppe und 424 Patienten und Patientinnen (91,4 %) in der IFN β -1a-Gruppe mindestens ein UE erlitten. Das Relative Risiko lag bei 0,939 (95 %-KI: 0,896 – 0,983; $p = 0,008$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von DRF.

Auf Basis der Analysen auf SOC und PT Ebene zeigte DRF u.a. signifikante Vorteile gegenüber IFN β -1a bzgl. grippeähnlicher Symptome/Erkrankungen, Infektionserkrankungen und Reaktionen an der Einstichstelle, sowie bzgl. psychiatrischer Erkrankungen. Signifikante Nachteile zeigte DRF gegenüber IFN β -1a bzgl. der gastrointestinalen Nebenwirkungen (Reflux und Diarrhö), Flush, Lymphopenien, Erythem/Pruritus sowie in drei Laborparametern.

Bei den beobachteten UE sowohl bei DRF als auch bei IFN β -1a handelt es sich um bekannte Wirkstoff-spezifische Nebenwirkungen, die in den jeweiligen Fachinformationen hinterlegt sind, ebenso wie der Umgang mit ihnen. Eine Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis der Analysen auf SOC und PT Ebene findet nicht statt.

Diroximelfumarat zeigt insgesamt ein gutes und gegenüber IFN β -1a verbessertes Verträglichkeitsprofil. Die Risiken der Behandlung mit DRF sind mit angemessenen Maßnahmen zur Risikominimierung vorübergehend und / oder gut beherrschbar. Das häufig berichtete UE „Flush“ (Hitzegefühl) ist in der Regel transient und führte weder in der Studie EVOLVE-MS-1 noch der EVOLVE-MS-2 zu schwerwiegenden Ereignissen oder Behandlungsabbrüchen [3]. Die gastrointestinale Verträglichkeit sowie der Flush kann gemäß der Fachinformation durch einen schrittweisen Behandlungsbeginn, vorübergehende Dosisreduktionen auf 231 mg zweimal täglich sowie die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit verbessert werden. Lymphopenien sind gemäß der Fachinformation wachsam zu monitorieren und die DRF-Therapie ist bei Bedarf anzupassen [3].

In der nachfolgenden Tabelle 4-96 werden die UE Gesamtraten für die Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE dargestellt sowie in der nachfolgenden

Tabelle 4-97 und Tabelle 4-98 die Ergebnisse auf SOC und PT Ebene.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für UE Gesamtraten – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE)

UE, n (%)	DRF (Gesamtpopulation)	IFN β -1a
N	1057	922
Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	932 (88,2)	842 (91)
DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Gesamtpopulation; UE: Unerwünschtes Ereignis		
Quelle:		
CSR ALK8700-A301 Tabelle 55 [6]		
CSR 205MS301 Tabelle 188, Tabelle 183 [7]		

Tabelle 4-97: Ergebnisse für UE – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF (Gesamtpopulation)
N	1057
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE, n (%)	932 (88,2)
Leicht	307 (29,0)
Moderat	527 (49,9)
Schwer	98 (9,3)
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE nach SOC und PT, das bei ≥ 1 % der Patienten und Patientinnen auftrat, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	504 (47,7)
Infektion der oberen Atemwege	151 (14,3)
Nasopharyngitis	136 (12,9)
Harnwegsinfektion	102 (9,6)
Sinusitis	64 (6,1)
Bronchitis	41 (3,9)
Grippe	38 (3,6)
Pharyngitis	26 (2,5)
Herpes zoster	22 (2,1)
Konjunktivitis	16 (1,5)
Virusinfektion der Atemwege	16 (1,5)
Oraler Herpes	13 (1,2)
Gastroenteritis	11 (1,0)
Virale Gastroenteritis	11 (1,0)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF (Gesamtpopulation)
Erkrankungen des Nervensystems	453 (42,9)
Multiple Sklerose Rezidiv	201 (19,0)
Kopfschmerzen	94 (8,9)
Schwindelgefühl	57 (5,4)
Parästhesie	47 (4,4)
Hypoästhesie	41 (3,9)
Brennen	22 (2,1)
Migräne	19 (1,8)
Muskelspastik	18 (1,7)
Tremor	17 (1,6)
Gleichgewichtsstörung	15 (1,4)
Ischialgie	14 (1,3)
Schädigung des Zentralnervensystems	12 (1,1)
Neuralgie	11 (1,0)
Magen-Darm-Erkrankungen	334 (31,6)
Diarrhö	109 (10,3)
Übelkeit	72 (6,8)
Obstipation	47 (4,4)
Schmerzen Oberbauch	39 (3,7)
Erbrechen	39 (3,7)
Abdominalschmerz	36 (3,4)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	24 (2,3)
Flatulenz	21 (2,0)
Dyspepsie	19 (1,8)
Abdominale Bauchbeschwerden	18 (1,7)
Dysphagie	12 (1,1)
Gefäßerkrankungen	332 (31,4)
Flush	288 (27,2)
Hypertonie	32 (3,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	286 (27,1)
Arthralgie	70 (6,6)
Rückenschmerzen	58 (5,5)
Schmerzen in den Extremitäten	50 (4,7)
Muskelspasmen	49 (4,6)

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF (Gesamtpopulation)
Muskelschwäche	25 (2,4)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	22 (2,1)
Nackenschmerzen	20 (1,9)
Muskuloskelettale Steifigkeit	14 (1,3)
Myalgie	12 (1,1)
Untersuchungen	252 (23,8)
Alaninaminotransferase erhöht	58 (5,5)
Lymphozytenzahl erniedrigt	42 (4,0)
Aspartataminotransferase erhöht	31 (2,9)
Albumin/Kreatinin-Quotient im Urin erhöht	30 (2,8)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	25 (2,4)
Beta 2 Mikroglobulin im Urin erhöht	22 (2,1)
Gewicht erniedrigt	18 (1,7)
Gewicht erhöht	15 (1,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	13 (1,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	244 (23,1)
Pruritus	70 (6,6)
Erythem	50 (4,7)
Ausschlag	29 (2,7)
Alopezie	19 (1,8)
Pruritus generalisiert	15 (1,4)
Urtikaria	15 (1,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	220 (20,8)
Ermüdung	87 (8,2)
Fieber	26 (2,5)
Asthenie	21 (2,0)
Wärmegefühl	21 (2,0)
Gangstörung	18 (1,7)
Ödem peripher	16 (1,5)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	11 (1,0)
Schmerz	11 (1,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	158 (14,9)
Lymphopenie	118 (11,2)
Leukopenie	28 (2,6)

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF (Gesamtpopulation)
Neutropenie	14 (1,3)
Psychiatrische Erkrankungen	145 (13,7)
Depression	47 (4,4)
Angst	32 (3,0)
Schlaflosigkeit	19 (1,8)
Depressive Verstimmung	12 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	134 (12,7)
Sturz	35 (3,3)
Kontusion	18 (1,7)
Bänderzerrung	12 (1,1)
Muskelzerrung	12 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	132 (12,5)
Husten	36 (3,4)
Schmerzen im Oropharynx	16 (1,5)
Sinus Sekretstauung	14 (1,3)
Dyspnoe	13 (1,2)
Rhinorrhö	11 (1,0)
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	82 (7,8)
Harninkontinenz	15 (1,4)
Proteinurie	14 (1,3)
Harndrang	13 (1,2)
Augenerkrankungen	74 (7,0)
Sehen verschwommen	21 (2,0)
Augenschmerzen	11 (1,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	73 (6,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	55 (5,2)
Vertigo	28 (2,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	54 (5,1)
Herzkrankungen	44 (4,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	26 (2,5)
Erkrankungen des Immunsystems	21 (2,0)
Jahreszeitbedingte Allergie	15 (1,4)
Endokrine Erkrankungen	16 (1,5)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF (Gesamtpopulation)
DRF: Diroximelfumarat; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis	
Quelle: CSR ALK8700-A301 Tabelle 55 [6]	

Tabelle 4-98: Ergebnisse für UE – weitere Untersuchungen (DECIDE)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β-1a N = 922
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE, n (%)	842 (91)
Leicht	239 (26)
Moderat	495 (54)
Schwer	108 (12)
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE nach SOC und PT, das bei ≥ 10 Patienten und Patientinnen auftrat, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	523 (57)
Nasopharyngitis	197 (21)
Infektion der oberen Atemwege	124 (13)
Harnwegsinfektion	98 (11)
Pharyngitis	69 (7)
Grippe	56 (6)
Oraler Herpes	44 (5)
Bronchitis	43 (5)
Sinusitis	40 (4)
Rhinitis	33 (4)
Gastroenteritis	20 (2)
Ohreninfektion	19 (2)
Virusinfektion der Atemwege	17 (2)
Tonsillitis	17 (2)
Zystitis	15 (2)
Herpes simplex	14 (2)
Virale Gastroenteritis	13 (1)
Virusinfektion	13 (1)
Infektion der unteren Atemwege	12 (1)
Herpes zoster	11 (1)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β-1a N = 922
Vulvovaginale Candidose	10 (1)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	34 (4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	89 (10)
Lymphopenie	31 (3)
Anämie	28 (3)
Leukopenie	13 (1)
Erkrankungen des Immunsystems	20 (2)
Endokrine Erkrankungen	23 (2)
Hypothyreose	11 (1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	37 (4)
Psychiatrische Erkrankungen	169 (18)
Depression	57 (6)
Schlaflosigkeit	54 (6)
Angst	34 (4)
Depressive Verstimmung	17 (2)
Schlafstörung	10 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	584 (63)
Multiple Sklerose Rezidiv	432 (47)
Kopfschmerz	175 (19)
Parästhesie	57 (6)
Hypoästhesie	54 (6)
Schwindelgefühl	37 (4)
Migräne	30 (3)
Muskelspastik	19 (2)
Gleichgewichtsstörung	14 (2)
Tremor	12 (1)
Ischialgie	11 (1)
Brennen	10 (1)
Augenerkrankungen	85 (9)
Sehen verschwommen	24 (3)
Augenschmerzen	16 (2)
Doppeltsehen	10 (1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	53 (6)
Vertigo	23 (2)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β -1a N = 922
Ohrenschmerzen	10 (1)
Herzerkrankungen	39 (4)
Palpitationen	12 (1)
Tachykardie	10 (1)
Gefäßerkrankungen	62 (7)
Hypertonie	34 (4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	131 (14)
Husten	46 (5)
Schmerzen im Oropharynx	41 (4)
Nasenverstopfung	13 (1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	219 (24)
Diarrhö	55 (6)
Übelkeit	46 (5)
Abdominalschmerz	27 (3)
Obstipation	25 (3)
Erbrechen	25 (3)
Zahnschmerzen	23 (2)
Gastritis	18 (2)
Schmerzen Oberbauch	17 (2)
Dyspepsie	17 (2)
Hämorrhoiden	10 (1)
Leber- und Gallenerkrankungen	16 (2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	176 (19)
Ausschlag	26 (3)
Pruritus	15 (2)
Urtikaria	15 (2)
Kontaktdermatitis	14 (2)
Erythem	14 (2)
Ekzem	13 (1)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	264 (29)
Rückenschmerzen	71 (8)
Arthralgie	62 (7)
Schmerzen in den Extremitäten	58 (6)
Myalgie	49 (5)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β-1a N = 922
Muskelschwäche	36 (4)
Muskelspasmen	32 (3)
Nackenschmerzen	20 (2)
Muskuloskeletale Steifigkeit	19 (2)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	13 (1)
Gefühl der Schwere	10 (1)
Wirbelsäulenschmerz	10 (1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	68 (7)
Harndrang	11 (1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	61 (7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	541 (59)
Grippeähnliche Erkrankung	346 (38)
Fieber	134 (15)
Schmerzen an der Injektionsstelle	102 (11)
Ermüdung	76 (8)
Asthenie	55 (6)
Erythem an der Injektionsstelle	47 (5)
Schüttelfrost	36 (4)
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	26 (3)
Schmerz	23 (2)
Gangstörung	16 (2)
Unwohlsein	12 (1)
Reaktion an der Injektionsstelle	11 (1)
Untersuchungen	222 (24)
Alaninaminotransferase erhöht	66 (7)
Aspartataminotransferase erhöht	45 (5)
Leberfunktionstest anomal	27 (3)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	23 (2)
Körpertemperatur erhöht	15 (2)
Leberenzym erhöht	13 (1)
Leukozytenzahl erniedrigt	12 (1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	11 (1)
Gewicht erniedrigt	11 (1)
Lymphozytenzahl erniedrigt	10 (1)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β-1a N = 922
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	120 (13)
Sturz	32 (3)
Kontusion	21 (2)
Arthropodenbiss	15 (2)
Bänderzerrung	12 (1)
IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR 205MS301 Tabelle 188, Tabelle 183 [7]	

4.3.2.3.3.4.2 UE nach Schweregrad – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-99: Ergebnisse für UE nach Schweregrad – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β-1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem leichten UE, n (%)	388 (83,6)	363 (78,2)	0,936 [0,879; 0,996] 0,037	-0,054 [-0,104; -0,004] 0,036	0,704 [0,506; 0,98] 0,037
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem moderaten UE, n (%)	301 (64,9)	258 (55,6)	0,857 [0,772; 0,952] 0,004	-0,093 [-0,155; -0,03] 0,004	0,678 [0,521; 0,883] 0,004
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem schweren UE, n (%)	53 (11,4)	46 (9,9)	0,868 [0,598; 1,261] 0,457	-0,015 [-0,055; 0,025] 0,457	0,853 [0,562; 1,296] 0,457
ARR: Absolute Risikoreduktion; DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA					
Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]					

Die Analyse der UE nach Schweregrad zeigt, dass in der DRF-Gruppe signifikant weniger Patienten ein leichtes oder mildes UE erleiden als in der IFN β -1a-Gruppe. Es zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei schweren UE.

In der nachfolgenden Tabelle 4-100 werden die UE nach Schweregrad für die Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE dargestellt.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für UE nach Schweregrad – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE)

UE, n (%)	DRF (Gesamtpopulation)	IFN β -1a
N	1057	922
Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	932 (88,2)	842 (91)
Leicht	307 (29,0)	239 (26)
Moderat	527 (49,9)	495 (54)
Schwer	98 (9,3)	108 (12)
DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Gesamtpopulation; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR ALK8700-A301 Tabelle 55 [6] CSR 205MS301 Tabelle 188, Tabelle 183 [7]		

Die Darstellung der SOC und PT für die UE nach Schweregrad erfolgt für den gematchten indirekten Vergleich und für die Einzelergebnisse der Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE in Anhang 4-G. Eine Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Analysen nach Schweregrad im Anhang 4-G findet nicht statt.

4.3.2.3.4.3 SUE – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

Tabelle 4-: Ergebnisse für SUE – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem SUE, n (%)	93 (20,0)	63 (13,6)	0,677 [0,506; 0,908] 0,009	-0,065 [-0,113; -0,017] 0,008	0,627 [0,442; 0,889] 0,009
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem SUE nach SOC und PT, das bei ≥ 1 % der Patienten und Patientinnen und ≥ 10 Patienten und Patientinnen auftrat, n (%)					
Erkrankungen des Nervensystems	63 (13,6)	42 (9,1)	0,667 [0,461; 0,964] 0,031	-0,045 [-0,086; -0,005] 0,029	0,634 [0,419; 0,958] 0,031
Multiple Sklerose Rezidiv	61 (13,1)	39 (8,4)	0,639 [0,437; 0,936] 0,021	-0,047 [-0,087; -0,008] 0,019	0,606 [0,397; 0,927] 0,021
ARR: Absolute Risikoreduktion; DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]					

Ein SUE wurde bei 63 Patienten und Patientinnen (13,6 %) in der DRF-Gruppe und bei 93 Patienten und Patientinnen (20,0 %) in der IFN β -1a-Gruppe diagnostiziert. Das Relative Risiko lag bei 0,677 (95 %-KI: 0,506 – 0,908; $p = 0,009$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von DRF.

In der nachfolgenden Tabelle 4-101 werden die Ergebnisse der Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE dargestellt. Nachfolgend erfolgt die Darstellung der SOC und PT für SUE für die Einzelergebnisse der Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE (Tabelle 4-102 und Tabelle 4-103).

Tabelle 4-101: Ergebnisse für SUE Gesamtrate – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1 und DECIDE)

UE, n (%)	DRF (Gesamtpopulation)	IFN β -1a
N	1057	922
Patienten mit mindestens einem SUE, n (%)	120 (11,4)	194 (21)
DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Gesamtpopulation; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		
Quelle: CSR ALK8700-A301 Tabelle 25 [6] Zusätzliche statistische Auswertung der Studie EVOLVE-MS-1 [55] Quelle: CSR 205MS301 Tabelle 46 [7]		

Tabelle 4-102: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)

SUE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF (Gesamtpopulation) N = 1057
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem SUE, n (%)	120 (11,4)
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem SUE nach SOC und PT, das bei ≥ 1 % Patienten und Patientinnen auftrat, n (%)	
Erkrankungen des Nervensystems	67 (6)
Multiple Sklerose Rezidiv	61 (6)
DRF: Diroximelfumarat; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation, PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	
Quelle: CSR ALK8700-A301 Tabelle 25 [6] Zusätzliche statistische Auswertung der Studie EVOLVE-MS-1 [55]	

Tabelle 4-103: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (DECIDE)

SUE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β-1a N = 922
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem SUE, n (%)	194 (21)
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem SUE nach SOC und PT, das bei \geq 10 Patienten und Patientinnen auftrat, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	131 (14)
Multiple Sklerose Rezidiv	124 (13)
IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR 205MS301 Tabelle 46 [7]	

4.3.2.3.3.4.4 Therapieabbrüche aufgrund von UE – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-104: Therapieabbrüche aufgrund von UE – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β-1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte; n (%)	30 (6,5)	21 (4,5)	0,713 [0,402; 1,265] 0,248	-0,019 [-0,052; 0,013] 0,243	0,699 [0,381; 1,282] 0,247
ARR: Absolute Risikoreduktion; DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; OR: Odds Ratio; PSM: Propensity Score Matching; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]					

Therapieabbrüche aufgrund von UE sind bei 21 Patienten und Patientinnen (4,5 %) in der DRF-Gruppe und bei 30 Patienten und Patientinnen (6,5 %) in der IFN β -1a-Gruppe aufgetreten. Das relative Risiko lag bei 0,713 (95 %-KI: 0,402 – 1,265; p = 0,2478). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der folgenden Tabelle 4-105 sind die Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT für den gematchten indirekten Vergleich dargestellt.

Tabelle 4-105: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte; n (%)	30 (6,5)	21 (4,5)
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte nach SOC und PT, n (%)		
Erkrankungen des Nervensystems	6 (1,3)	5 (1,1)
Multiple Sklerose Rezidiv	5 (1,1)	5 (1,1)
Parästhesie	1 (0,2)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,4)	4 (0,9)
Lymphopenie	1 (0,2)	4 (0,9)
Eisenmangelanämie	1 (0,2)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	2 (0,4)
Dyspepsie	0	1 (0,2)
Peptisches Ulkus	0	1 (0,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,2)	2 (0,4)
Zystitis	0	1 (0,2)
Pneumonie durch Bakterien	0	1 (0,2)
Peritonitis	1 (0,2)	0
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,2)	2 (0,4)
Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch	0	1 (0,2)
Emotionale Erkrankung	0	1 (0,2)
Substanzbedingte psychotische Störung	0	1 (0,2)
Suizidversuch	0	1 (0,2)
Depression	1 (0,2)	0
Herzerkrankungen	1 (0,2)	1 (0,2)

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464
Herzstillstand	0	1 (0,2)
Perikarditis	1 (0,2)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (1,1)	1 (0,2)
Gefühl anomal	0	1 (0,2)
Grippeähnliche Erkrankung	4 (0,9)	0
Fieber	1 (0,2)	0
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,2)	1 (0,2)
Überempfindlichkeit	0	1 (0,2)
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,2)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	1 (0,2)
Sturz	0	1 (0,2)
Untersuchungen	6 (1,3)	1 (0,2)
Lymphozytenzahl erniedrigt	0	1 (0,2)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (0,4)	0
Aspartataminotransferase erhöht	2 (0,4)	0
Leberfunktionstest anomal	2 (0,4)	0
Transaminasen erhöht	2 (0,4)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (0,9)	1 (0,2)
Urtikaria	0	1 (0,2)
Dermatitis	1 (0,2)	0
Mechanische Urtikaria	1 (0,2)	0
Pruritus	1 (0,2)	0
Ausschlag	1 (0,2)	0
Augenerkrankungen	1 (0,2)	0
Sehen verschwommen	1 (0,2)	0
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,2)	0
Hyperbilirubinämie	1 (0,2)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,2)	0
Plattenepithelkarzinom der Zervix	1 (0,2)	0
DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA		

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464
Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]		

In der nachfolgenden Tabelle 4-106 und Tabelle 4-107 werden die Ergebnisse der Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE dargestellt.

Tabelle 4-106: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF (Gesamtpopulation) N = 1057
UE, die zum Therapieabbruch führen	85 (8,0)
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE nach SOC und PT, n (%)	
Untersuchungen	18 (1,7)
Lymphozytenzahl erniedrigt	7 (0,7)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (0,3)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	2 (0,2)
Leberfunktionstest erhöht	2 (0,2)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (< 0,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (< 0,1)
Blutdruck anomal	1 (< 0,1)
Leberenzym erhöht	1 (< 0,1)
Albumin/Kreatinin-Quotient im Urin erhöht	1 (< 0,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (1,4)
Lymphopenie	14 (1,3)
Leukopenie	1 (< 0,1)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (1,4)
Multiple Sklerose Rezidiv	11 (1,0)
Schädigung des Zentralnervensystems	1 (< 0,1)
Hemiparese	1 (< 0,1)
Migräne	1 (< 0,1)
Multiple Sklerose	1 (< 0,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (0,7)
Diarrhö	3 (0,3)
Anale Inkontinenz	1 (< 0,1)
Dyspepsie	1 (< 0,1)

Reizkolon-Syndrom	1 (< 0,1)
Peptisches Ulkus	1 (< 0,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (0,5)
Urtikaria	2 (0,2)
Pruritus	1 (< 0,1)
Pruritus generalisiert	1 (< 0,1)
Ausschlag mit Juckreiz	1 (< 0,1)
Gefäßerkrankungen	5 (0,5)
Flush	5 (0,5)
Herzerkrankungen	3 (0,3)
Herzstillstand	1 (< 0,1)
Hypertensive Herzerkrankung	1 (< 0,1)
Myokardinfarkt	1 (< 0,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (0,3)
Sturz	1 (< 0,1)
Fraktur einer unteren Extremität	1 (< 0,1)
Verkehrsunfall	1 (< 0,1)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (0,3)
Drogenmissbrauch	1 (< 0,1)
Emotionale Erkrankung	1 (< 0,1)
Substanzbedingte psychotische Störung	1 (< 0,1)
Suizidgedanken	1 (< 0,1)
Suizidversuch	1 (< 0,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (0,2)
Ermüdung	1 (< 0,1)
Gefühl anomal	1 (< 0,1)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,2)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (< 0,1)
Überempfindlichkeit	1 (< 0,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,2)
Zystitis	1 (< 0,1)
Pneumonie durch Bakterien	1 (< 0,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,2)
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	1 (< 0,1)
Invasives duktales Mammakarzinom	1 (< 0,1)

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (< 0,1)
Appetit vermindert	1 (< 0,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (< 0,1)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (< 0,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (< 0,1)
Dyspnoe	1 (< 0,1)
DRF: Diroximelfumarat; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis	
MedDRA Version 20.1	
Quelle: CSR ALK8700-A301 Tabelle 30 [6]	

Tabelle 4-107: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (DECIDE)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β-1a N = 922
UE, die zum Therapieabbruch führen	112 (12)
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE nach SOC und PT, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (< 1)
Follikulitis	1 (< 1)
HIV-Infektion	1 (< 1)
Peritonitis	1 (< 1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (< 1)
Endometriumkarzinom	1 (< 1)
Bösartiges Melanom	1 (< 1)
Pankreaskarzinom mit Metastasen	1 (< 1)
Platteneithelkarzinom	1 (< 1)
Platteneithelkarzinom der Zervix	1 (< 1)
Platteneithelkarzinom der Mundhöhle	1 (< 1)
Hodenseminom rein	1 (< 1)
Bösartige Neubildung der Zunge Stadium unbekannt	1 (< 1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (< 1)
Lymphopenie	2 (< 1)
Eisenmangelanämie	1 (< 1)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (< 1)
Anaphylaktische Reaktion	1 (< 1)

Psychiatrische Erkrankungen	6 (< 1)
Suizidgedanken	1 (< 1)
vollendeter Suizid	1 (< 1)
Depression	2 (< 1)
Soziales Vermeidungsverhalten	1 (< 1)
Suizidversuch	1 (< 1)
Erkrankungen des Nervensystems	32 (3)
Multiple Sklerose Rezidiv	28 (3)
Schädigung des Zentralnervensystems	1 (< 1)
Konvulsion	1 (< 1)
Multiple Sklerose	1 (< 1)
Parästhesie	1 (< 1)
Herzerkrankungen	1 (< 1)
Perikarditis	1 (< 1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (< 1)
Flatulenz	1 (< 1)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (< 1)
Hepatitis toxisch	1 (< 1)
Hyperbilirubinämie	1 (< 1)
Hypertransaminasämie	1 (< 1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (< 1)
Ausschlag makulo-papulös	1 (< 1)
Ausschlag	2 (< 1)
Dermatitis	1 (< 1)
Dermatitis allergisch	1 (< 1)
Psoriasis	1 (< 1)
Ekzem	1 (< 1)
mechanische Urtikaria	1 (< 1)
Pruritus	1 (< 1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (1)
Grippeähnliche Erkrankung	9 (< 1)
Asthenie	1 (< 1)
Gesichtsödem	1 (< 1)
Reaktion an der Injektionsstelle	1 (< 1)
Fieber	1 (< 1)
Untersuchungen	35 (4)

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

Alaninaminotransferase erhöht	13 (1)
Leberfunktionstest anomal	11 (1)
Aspartataminotransferase erhöht	9 (< 1)
Leberenzym erhöht	4 (< 1)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (< 1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (< 1)
Amylase erhöht	1 (< 1)
Fibrin D Dimer erhöht	1 (< 1)
Transaminasen erhöht	3 (< 1)
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis MedDRA Version 16.1 Quelle: CSR 205MS301 Tabelle 199 [7]	

4.3.2.3.3.4.5 AESI – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-108: AESI – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
EVOLVE-MS-1	DRF (Gesamtpopulation)			
N	1057			
	n (%)			
	Gesamt	leicht	moderat	schwer
Lymphopenie	177 (16,7)	129 (12,2)	42 (4,0)	6 (0,6)
Lymphopenie (Lymphozyten-relevant)	153 (14,5)	112 (10,6)	36 (3,4)	5 (0,5)
Herzerkrankungen	142 (13,4)	96 (9,1)	40 (3,8)	6 (0,6)
Potenzieller Missbrauch	78 (7,4)	56 (5,3)	19 (1,8)	3 (0,3)
Leberverletzung	76 (7,2)	54 (5,1)	20 (1,9)	2 (0,2)
Nierenschädigung	36 (3,4)	32 (3,0)	4 (0,4)	0 (0)
Infektionen	9 (0,9)	0 (0)	3 (0,3)	6 (0,6)
Gastrointestinale Verträglichkeit	8 (0,8)	1 (< 0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)
Prä-maligne Zustände	7 (0,7)	3 (0,3)	4 (0,4)	0 (0)
Opportunistische Infektionen	6 (0,6)	4 (0,4)	2 (0,2)	0 (0)
Malignitäten	5 (0,5)	0 (0)	5 (0,5)	0 (0)
Anaphylaxie und Angioödem	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pankreatitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); DRF: Diroximelfumarat; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation

Quelle:
Zusätzliche statistische Auswertung der Studie EVOLVE-MS-1 [55]

Wie in Tabelle 4-108 dargestellt, waren die drei häufigsten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie (16,7 %), Herzerkrankungen (13,4 %), potenzieller Missbrauch (7,4 %).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.5 Supportive Studiendaten

Die Studie EVOLVE-MS-2 wird supportiv herangezogen zur Bewertung der patientenrelevanten Endpunkte zur gastrointestinalen Verträglichkeit von DRF. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte direkt vergleichende Studie von DRF gegenüber DMF. Gegenüber des in der Versorgung etablierten Fumarats DMF zeigt die EVOLVE-MS-2 ein für DRF patientenrelevant verbessertes Nebenwirkungsprofil durch weniger gastrointestinale Nebenwirkungen.

Die Studie EVOLVE-MS-2 wird im Folgenden beschrieben und die Hauptergebnisse zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-109: Charakterisierung der supportiven Studie EVOLVE-MS-2 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EVOLVE-MS-2 (ALK8700-A302)	randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-3-Studie mit zwei Teilen mit identischem Design <ul style="list-style-type: none"> • A: explorativ, die ersten 120 geeigneten Patienten und Patientinnen wurden in Teil A randomisiert. Nach Abschluss von Teil A fand eine geplante, verblindete Auswertung der Sicherheitsdaten und der gastrointestinalen Verträglichkeit statt. • B: Nach vollständiger Rekrutierung der Patienten und Patientinnen von Teil A wurden 380 geeignete Patienten und Patientinnen für 	Erwachsene mit RRMS	DRF: 462 mg BID (253 Patienten und Patientinnen) DMF: 240 mg BID (251 Patienten und Patientinnen) Dosis-Titration in der ersten Woche Es wurden 506 Patienten und Patientinnen randomisiert und 504 Patienten und Patientinnen erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation.	Studiendauer: USA sowie männliche Patienten: 11 Wochen Weibliche Patientinnen in Polen und Deutschland: 13 Wochen Screening-Zeitraum: 4 Wochen (inklusive 1 Woche Einführungsphase) Behandlungszeitraum: 5 Wochen (inklusive 1 Woche Dosis-Titration) Follow-up-Zeitraum: 2 Wochen (und bei weiblichen Patientinnen in Polen und Deutschland zusätzlich 4 Wochen) oder Teilnahme an der Studie EVOLVE-MS-1	70 Studienzentren <ul style="list-style-type: none"> • USA: 59 Zentren • Deutschland: 5 Zentren • Polen: 6 Zentren Zeitraum 15. März 2017 – 27 Juni 2019	IGISIS, GGISIS, UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
Teil B randomisiert.						
<p>^a Es werden nur Endpunkte gezeigt, die für das Propensity Score Matching und weitere Vergleiche verwendet werden.</p> <p>BID: <i>Bis In Die</i> (zweimal täglich); DMF: Dimethylfumarat; DRF: Diroximelfumarat; GGISIS: Global GI Symptom and Impact Scale; IGISIS: Individual GI Symptom and Impact Scale; RCT: Randomized Controlled Trial; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-110: Charakterisierung der Studienpopulationen EVOLVE-MS-2 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALK8700-A302 (EVOLVE-MS-2)^a			
	DRF	DMF	Gesamt
Charakteristika			
N	253	251	504
Patientencharakteristika			
Alter (Jahre)			
n	253	251	504
MW (SD)	43,7 (10,96)	43,7 (9,90)	43,7 (10,44)
Median	44,0	44,0	44,0
Min; Max	18; 65	20; 64	18; 65
Altersgruppe; n (%)			
< 40 Jahre	91 (36,0)	87 (34,7)	178 (35,3)
≥ 40 Jahre	162 (64,0)	164 (65,3)	326 (64,7)
Geschlecht; n (%)			
Weiblich	177 (70,0)	190 (75,7)	367 (72,8)
Männlich	76 (30,0)	61 (24,3)	137 (27,2)
Hauptabstammung; n (%)			
Weiß	232 (91,7)	227 (9,4)	459 (91,1)
Schwarz oder Afroamerikaner	20 (7,9)	20 (8,0)	40 (7,9)
Asiatisch	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Ureinwohner Hawaii oder anderer Pazifikinsulaner	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Mehrere Abstammungen	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Andere	0	2 (0,8)	2 (0,4)
Ethnie; n (%)			
Nicht-Hispanisch oder Latino	248 (98,0)	241 (96,0)	489 (97,0)
Hispanisch oder Latino	5 (2,0)	10 (4,0)	15 (3,0)
Region; n (%)			
Außerhalb der USA	118 (46,6)	108 (43,0)	226 (44,8)
USA	135 (53,4)	143 (57,0)	278 (55,2)
Gewicht (kg)			
n	253	251	504
MW (SD)	78,0 (18,7)	78,2 (19,6)	78,1 (19,1)
Median	76,1	75,5	75,9

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

ALK8700-A302 (EVOLVE-MS-2) ^a			
	DRF	DMF	Gesamt
Charakteristika			
Min; Max	43,0; 153,1	47,0; 147,9	43,0; 153,1
BMI (kg/m²)			
n	253	251	504
MW (SD)	27,2 (5,9)	27,5 (6,1)	27,4 (6,0)
Median	26,1	26,5	26,3
Min; Max	17,7; 47,1	17,1; 54,3	17,1; 54,3
Krankheitscharakteristika			
Anzahl GdE-Läsionen			
n	251	251	502
MW (SD)	0,9 (2,22)	1,1 (2,76)	1,0 (2,50)
Median	0,0	0,0	0,0
Q1; Q3	0,0; 1,0	0,0; 1,0	0,0; 1,0
Min; Max	0; 17	0; 18	0; 18
Anzahl GdE-Läsionen (Kategorie); n (%)			
0	180 (71,1)	175 (69,7)	355 (70,4)
1 – 4	52 (20,6)	55 (21,9)	107 (21,2)
5 – 8	13 (5,1)	11 (4,4)	24 (4,8)
≥ 9	6 (2,4)	10 (4,0)	16 (3,2)
Unbekannt	2 (0,8)	0	2 (0,4)
Volumen der T2 Läsionen (cm³)			
n	252	251	503
MW (SD)	13,168 (13,847)	12,132 (13,410)	12,651 (13,627)
Median	8,420	6,807	7,322
Q1; Q3	2,836; 18,833	2,976; 16,226	2,933; 17,637
Min; Max	0,38; 63,37	0,24; 71,03	0,24; 71,03
Normalisiertes Gehirnvolumen (L)			
n	252	251	503
MW (SD)	1,437 (0,084)	1,438 (0,077)	1,438 (0,080)
Median	1,436	1,439	1,438
Q1; Q3	1,385; 1,497	1,393; 1,489	1,386; 1,492
Min; Max	1,22; 1,66	1,22; 1,67	1,22; 1,67
EDSS Wert			
n	253	251	504
MW (SD)	2,70 (1,407)	2,72 (1,380)	2,71 (1,392)

ALK8700-A302 (EVOLVE-MS-2) ^a			
	DRF	DMF	Gesamt
Charakteristika			
Median	2,50	2,50	2,50
Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0
EDSS Wert (Kategorie); n (%)			
0	7 (2,8)	8 (3,2)	15 (3,0)
1,0 oder 1,5	56 (22,1)	51 (20,3)	107 (21,2)
2,0 oder 2,5	79 (31,2)	80 (31,9)	159 (31,5)
3,0 oder 3,5	60 (23,7)	63 (25,1)	123 (24,4)
4,0 oder 4,5	26 (10,3)	24 (9,6)	50 (9,9)
≥ 5,0	25 (9,9)	25 (10,0)	50 (9,9)
Zeit seit MS-Diagnose (Jahre)			
n	253	251	504
MW (SD)	7,4 (7,80)	7,9 (7,37)	7,7 (7,58)
Median	6,0	7,0	6,0
Min; Max	0; 44	0; 31	0; 44
Zeit seit MS-Ausbruch (Jahre)			
n	253	251	504
MW (SD)	9,6 (8,96)	10,1 (8,55)	9,8 (8,76)
Median	8,0	9,0	8,0
Min; Max	0; 44	0; 40	0; 44
Anzahl vorheriger DMT			
n	253	251	504
MW (SD)	1,3 (1,22)	1,3 (1,24)	1,3 (1,23)
Median	1,0	1,0	1,0
Min; Max	0; 6	0; 5	0; 6
Anzahl vorheriger DMT (Kategorie); n (%)			
0	84 (33,2)	85 (33,9)	169 (33,5)
1	73 (28,9)	72 (28,7)	145 (28,8)
2	60 (23,7)	43 (17,1)	103 (20,4)
≥ 3	36 (14,2)	51 (20,3)	87 (17,3)
Schübe in den vergangenen 12 Monaten			
n	253	251	504
MW (SD)	0,6 (0,72)	0,6 (0,72)	0,6 (0,72)
Median	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0; 3	0; 5	0; 5

ALK8700-A302 (EVOLVE-MS-2)^a			
	DRF	DMF	Gesamt
Charakteristika			
<p>^a Die Baseline-Charakteristika der Studie EVOLVE-MS-2 wurden anhand der Sicherheits-Population erfasst.</p> <p>^b Die Baseline-Charakteristika der Rollover-Patienten und Patientinnen der Studie EVOLVE-MS-1 wurden einmalig zu Beginn der Studie EVOLVE-MS-2 erhoben. Nach dem Studienende der EVOLVE-MS-2 konnten die Patienten und Patientinnen an der Studie EVOLVE-MS-1 teilnehmen und die Baseline-Charakteristika wurden übernommen. Die Patientenzahlen unterscheiden sich jedoch, da nicht alle Patienten und Patientinnen der EVOLVE-MS-2 an der EVOLVE-MS-1 teilnehmen wollten.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; DMF: Dimethylfumarat; DMT: Disease-Modifying Treatment (krankheitsmodifizierende Therapie); DRF: Diroximelfumarat; GdE: Gadolinium-Enhancing (Gadolinium-verstärkte); EDSS: Expanded Disability Status Scale; Max: Maximum; Min: Minimum; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Population; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung</p> <p>Quelle: Finaler CSR ALK8700-A302: Tabelle 8, 9 [56]</p>			

Tabelle 4-111: Charakterisierung der vorherigen Medikamente und krankheitsmodifizierender Behandlungen sowie Begleitmedikation, die von $\geq 10\%$ der Probanden und Probandinnen in jeder Behandlungsgruppe der Studienpopulationen von EVOLVE-MS-2 eingenommen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALK8700-A302 (EVOLVE-MS-2)			
Charakteristika	DRF	DMF	Gesamt
N (Sicherheitspopulation, Teil A und B)	253	251	504
Anzahl Patienten und Patientinnen, welche mindestens eine vorherige Medikation erhalten haben; n (%)	213 (84,2)	223 (88,8)	436 (86,5)
Colecalciferol	49 (19,4)	58 (23,1)	107 (21,2)
Ibuprofen	32 (12,6)	25 (10,0)	57 (11,3)
Gabapentin	27 (10,7)	29 (11,6)	56 (11,1)
Baclofen	22 (8,7)	22 (8,7)	22 (8,7)
Nicht codiert (Vitamine und nicht spezifizierte pflanzliche/traditionelle Medizin)	68 (26,9)	78 (31,1)	146 (29,0)
Anzahl Patienten und Patientinnen, welche mindestens eine vorherige krankheitsmodifizierende MS-Behandlung erhalten haben; n (%)	169 (66,8)	166 (66,1)	335 (66,5)
Glatirameracetat (Copaxone [®]) (3 mal wöchentlich)	41 (16,2)	47 (18,7)	88 (17,5)
Interferon beta-1b (Betaseron [®] oder Betaseron [®] /Extavia [®])	33 (13,0)	39 (15,5)	72 (14,3)
Interferon beta-1a (Avonex [™])	33 (13,0)	37 (14,7)	70 (13,9)
Glatirameracetat (Copaxone [®]) (täglich)	36 (14,2)	33 (13,1)	69 (13,7)
Interferon beta-1a (Rebif [®])	37 (14,6)	30 (12,0)	67 (13,3)

ALK8700-A302 (EVOLVE-MS-2)			
Charakteristika	DRF	DMF	Gesamt
Anzahl Patienten und Patientinnen, welche mindestens eine Begleitmedikation eingenommen haben; n (%)	224 (88,5)	229 (91,2)	453 (89,9)
Colecalciferol	57 (22,5)	61 (24,3)	118 (23,4)
Ibuprofen	46 (18,2)	46 (18,2)	78 (15,5)
Gabapentin	27 (10,7)	30 (12,0)	57 (11,3)
Baclofen	22 (8,7)	32 (12,7)	54 (10,7)
Acetylsalicylsäure	28 (11,1)	23 (9,2)	51 (10,1)
Paracetamol	19 (7,5)	29 (11,6)	48 (9,5)
Nicht codiert (Vitamine und nicht spezifizierte pflanzliche/traditionelle Medizin)	71 (28,1)	79 (31,5)	150 (29,8)
DMF: Dimethylfumarat; DRF: Diroximelfumarat; MS: Multiple Sklerose; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Population; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis Quelle: Finaler CSR ALK8700-A302: Tabelle 11, 12, 13 [56]			

Tabelle 4-112: Charakterisierung der Interventionen der supportiven Studie
EVOLVE-MS-2 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ALK8700-A302 (EVOLVE-MS-2)	<u>DRF</u> Woche 2 – 5: 462 mg DRF BID (verabreicht als zwei 231 mg- Kapseln BID)	<u>DMF</u> Woche 2 – 5: 240 mg DMF BID (verabreicht als eine 240 mg-Kapsel und eine Placebo- Kapsel BID)	<u>DRF</u> <i>Dosistitration (Woche 1):</i> 231 mg DRF BID (verabreicht als eine 231 mg-Kapsel und eine Placebo-Kapsel BID) <u>DMF</u> <i>Dosistitration (Woche 1):</i> 120 mg DMF BID (verabreicht als eine 120 mg-Kapsel und eine Placebo-Kapsel BID)
BID: <i>Bis In Die</i> (zweimal täglich); DMF: Dimethylfumarat; DRF: Diroximelfumarat			

Studiendesign und -Durchführung

Bei der Studie EVOLVE-MS-2 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, direkt vergleichende 5-wöchige Phase-III-Studie, um die gastrointestinale Verträglichkeit von DRF mit DMF bei erwachsenen Patienten und Patientinnen zu untersuchen. Diese Studie ging der Studie EVOLVE-MS-1 zeitlich voraus und Patienten und Patientinnen, welche die Studie EVOLVE-MS-2 abgeschlossen hatten, wurde die Option angeboten, in der Anschlussstudie EVOLVE-MS-1 teilzunehmen. Folgende Studienziele wurden für die Studie EVOLVE-MS-2 definiert:

- Auswertung der Anwendung Gastrointestinaler (GI)-Symptomskalen (Individual GI Symptom and Impact Scale [IGISIS] und Global GI Symptom and Impact Scale [GGISIS]) zweier
- Vergleich der gastrointestinalen Verträglichkeit von DRF mit derjenigen von DMF unter Verwendung dieser beiden Symptomskalen
- Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von DRF einschließlich der Häufigkeit von gastrointestinalen UE und Anzahl der Studienabbrüche aufgrund von gastrointestinalen UE.

Als Studiendauer wurden 5 Wochen gewählt, da in der Studie EVOLVE-MS-2 die verbesserte gastrointestinale Verträglichkeit von DRF gezeigt werden soll. Hierfür ist eine kurze Studiendauer ausreichend, da diese unerwünschten Ereignisse überwiegend zu Beginn der Medikationseinnahme auftritt und es sich nicht um einen verzögert auftretenden Effekt handelt. Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Sicherheit werden in der Studie EVOLVE-MS-1 erhoben.

Die Studie bestand aus einer ≤ 4 -wöchigen Screening-Phase, einer 5-wöchigen doppelblinden Behandlungs-Phase mit zwei verblindeten Behandlungsgruppen sowie einer 2-wöchigen Follow-Up-Phase (s. Abbildung 4-17). Insgesamt beendeten 478 Patienten und Patientinnen (94,8 %) die Studie EVOLVE-MS-2 und 92,1 % setzen die Therapie mit DRF in der EVOLVE-MS-1 fort. Diese Patienten und Patientinnen wurden als „Rollover-Patienten und -Patientinnen“ in die Studie EVOLVE-MS-1 aufgenommen und erhielten im weiteren Verlauf als Studienmedikation DRF. Patienten und Patientinnen, die nicht die Möglichkeit einer Therapie-Option mit DRF wählten, wurden im Anschluss an die EVOLVE-MS-2 während einer 2-wöchigen Follow-up Phase nachverfolgt und beendeten dann die Studie. Diese Follow-up Phase war auf Grund von landesspezifischen Vorgaben unterschiedlich: Für weibliche Patientinnen aus Polen und Deutschland betrug der Nachbeobachtungszeitraum 4 Wochen.

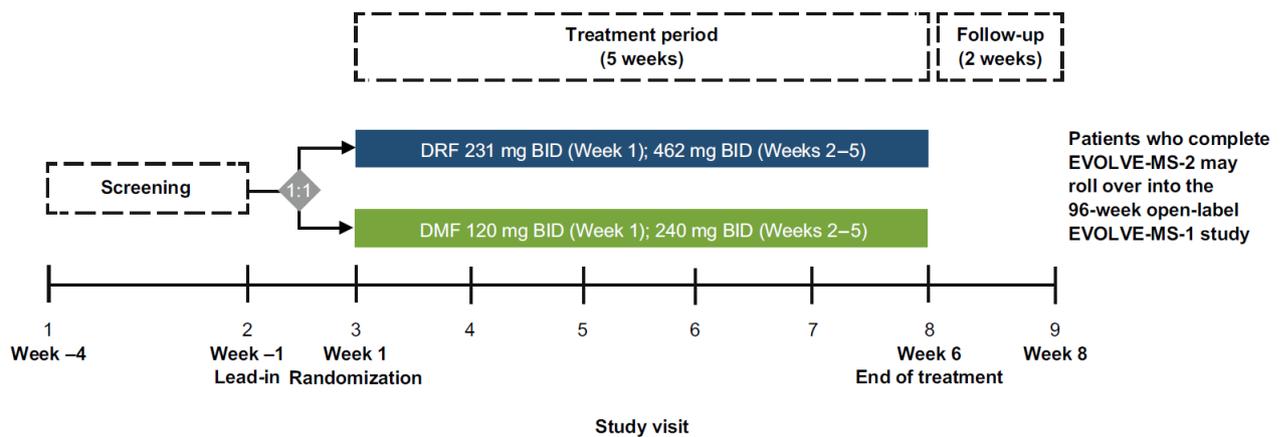


Abbildung 4-17: Studiendesign EVOLVE-MS-2

Um die Compliance hinsichtlich des eDiarys und die GI Baseline zu erfassen, wurde eine 1-wöchige Lead-In-Phase vor der Randomisierung durchgeführt, in welcher die Patienten und Patientinnen die GI-Symptomskalen täglich ausfüllten. Dies wurde vor der Randomisierung durchgeführt, um die zugrundeliegenden GI Symptome zu Baseline zu erfassen.

Die Screening-Phase beinhaltet eine 1-wöchige Lead-In-Phase vor der Randomisierung, während die Patienten und Patientinnen die beiden selbst auszufüllenden GI-Symptomskalen täglich ausfüllten, um die Compliance hinsichtlich des eDiarys zu testen und / oder zugrundeliegende GI-Symptome zu Baseline zu erfassen. Außerdem wurden UE durch den Prüfarzt und die Prüfarztin im Rahmen der wöchentlichen Studienvisiten erhoben.

Die Haupt-Einschlusskriterien der Studie EVOLVE-MS-2 waren:

- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- Bestätigte Diagnose der RRMS
- Neurologisch stabil ohne Anzeichen eines Schubes in den letzten 30 Tagen vor dem Screening.

Es gab folgende Haupt-Ausschlusskriterien:

- Diagnose einer primär progredienten, sekundär progredienten oder schubförmige progredienten MS
- Anamnese einer klinisch signifikanten kardiovaskulären, pulmonalen, GI-, dermatologischen, psychiatrischen, neurologischen (außer MS), endokrinen, renalen und / oder anderen schweren Erkrankungen, die die Teilnahme an einer klinischen Studie ausschließen würden

- Vorgeschichte einer GI-Operation (außer Appendektomie, die mehr als 6 Monate vor dem Screening aufgetreten ist)
- Anamnese von klinisch signifikanten wiederkehrenden oder aktiven gastrointestinalen Symptomen (z. B. Übelkeit, Durchfall, Dyspepsie, Verstopfung) innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening
- Chronische Anwendung (7 Tage) der medizinischen Therapie zur Behandlung von GI-Symptomen innerhalb von 1 Monat vor dem Screening
- Vorherige Einnahme von DMF

Es wurde eine Blockrandomisierung verwendet mit einer Größe von 4 Patienten und Patientinnen pro Block. Die Patienten und Patientinnen wurden 1 : 1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert und alle Patienten und Patientinnen erhielten zum Zwecke der Aufrechterhaltung der Verblindung zwei Kapseln zweimal täglich. Die DMF-haltigen Kapseln wurden außerdem aus demselben Grund noch einmal verkapselt.

Bei den Studienmedikationen DRF und DMF handelt es sich um Kapseln, die oral eingenommen werden und optisch gleichaussehend waren. In der Patientengruppe, die DRF erhält, werden in Woche 1 231 mg DRF BID (verabreicht als eine 231-mg-Kapsel und eine Placebo-Kapsel BID) zur Aufdosierung eingenommen und in Woche 2 – 5 die End-Dosis 462 mg DRF BID (verabreicht als zwei 231-mg-Kapseln BID). In der DMF-Gruppe wurde von den Patienten und Patientinnen in Woche 1 120 mg DMF BID (verabreicht als eine 120-mg-Kapsel und eine Placebo-Kapsel BID) zur Dosiseinstellung eingenommen, gefolgt von 240 mg DMF BID (verabreicht als eine 240-mg-Kapsel und eine Placebo-Kapsel BID) für Woche 2 – 5.

Die Patienten und Patientinnen wurden angewiesen, die Studienmedikation mit oder ohne Mahlzeiten einzunehmen, jedoch Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt oder hoher Kalorienzahl (definiert als > 1 000 Kalorien und 50 g Fett) zu vermeiden, um adäquate Spiegel von MMF sicherzustellen. Es waren keine Dosisreduktionen z. B. aufgrund von GI Unverträglichkeiten während der Studie erlaubt. Symptomatische Therapien zur Therapie von GI Unverträglichkeiten waren erlaubt und wurden als Begleitmedikationen erfasst.

Die Studie verwendete ein adaptives Studiendesign, welches geplante Modifikationen in laufenden Studien basierend auf prä-spezifizierten Interimsanalysen erlaubt (wie z. B. Veränderungen zu Studienparametern oder statistischen Verfahren), ohne dass die Studienintegrität oder -validität kompromittiert wird. Ein adaptives Studiendesign wird zur erneuten Abschätzung der Stichprobengröße in Situationen verwendet, in welchen die Varianzen der Response-Variablen unbekannt sind, wie es z. B. der Fall bei den neuartigen Endpunkten ist, die in der Studie EVOLVE-MS-2 verwendet wurden. Die initiale Studienhypothese war, dass der Vergleich von DRF und DMF unter Verwendung der IGISIS Intensitäts-Skala einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen detektieren kann. Da keine vorherige Erfahrung mit den IGISIS- und GGISIS-Skalen vorlag, welche die statistischen Annahmen hätte unterstützen können, wurde eine prä-spezifizierte nicht-verblindete Interim-

Analyse der Daten durchgeführt, nachdem die ersten 120 Patienten und Patientinnen randomisiert worden waren (d. h., Teil A). Alle Patienten und Patientinnen, Prüfarzte und Prüfarztinnen und Studienzentren blieben bezüglich der Daten aus Teil A verblindet, um die Integrität der Daten zu erhalten. Nach den ersten 120 Patienten und Patientinnen wurden die nachfolgend randomisierten Patienten und Patientinnen (d. h. Teil B) eingeschlossen, so dass die insgesamt geplante Sicherheits-Population 504 Patienten und Patientinnen umfasste.

Der primäre Endpunkt der Studie EVOVLE-MS-2 war die Anzahl der Tage der Tage mit einem IGISIS Symptoms-Intensitätswert ≥ 2 relativ zu den Expositionstagen der Gesamtpopulation.

Um die Sicherheit und Verträglichkeit von DRF mit DMF zu vergleichen, wurden folgenden Endpunkte erhoben:

- IGISIS
- GGISIS
- UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE

Studienpopulation

Für die Studie EVOLVE-MS-2 wurden insgesamt 854 Patienten und Patientinnen gescreent, 506 Patienten und Patientinnen randomisiert und 504 Patienten und Patientinnen erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Es wurden 253 Patienten und Patientinnen in den DRF-Arm randomisiert und 251 Patienten und Patientinnen erhielten DMF als Studienmedikation.

Für die Auswertung der Studie wurden drei Populationen definiert. Die Sicherheits-Population umfasst alle Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (DRF oder DMF) erhalten haben, und wurde zur Auswertung der Sicherheitsdaten herangezogen. Diese Population umfasst 504 Patienten und Patientinnen (DRF: 253 und DMF: 251) und wird im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier bei der Darstellung der Sicherheitsendpunkte gezeigt. Zusätzlich wurde in der Studie noch die Full Analysis Set (FAS)-Population und die Pharmakokinetik (PK)-Population definiert. Die FAS-Population umfasst alle in die Studie aufgenommenen Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Erhebung der gastrointestinalen Verträglichkeit (GGISIS oder IGISIS) post-Baseline absolviert haben. Diese Population wurde in der Studie EVOLVE-MS-2 zur Auswertung der Wirksamkeits- und Verträglichkeits-Endpunkte herangezogen und umfasste insgesamt 502 Patienten und Patientinnen (DRF: 253 und DMF: 249). Die PK-Population enthält eine Untergruppe der an ausgewählten Standorten in Teil A eingeschriebenen Probanden und Probandinnen, die DRF erhielten und zu jedem geplanten PK-Zeitpunkt mindestens eine messbare Konzentration von DMF aufwiesen, sodass mindestens ein PK-Parameter genau bestimmt werden konnte. In der PK-Population sind 4 Patienten und Patientinnen aus dem DRF-Arm enthalten.

Das Durchschnittsalter der Patienten und Patientinnen betrug 43,7 Jahre, wobei die meisten Patienten und Patientinnen (64,7 %) \geq 40 Jahre alt waren. Die Mehrheit war weiblich (72,8 %), weiß (91,1 %) und nicht-Hispanisch oder Latino (97,0 %). Etwa die Hälfte der Patienten und Patientinnen, die an dieser Studie teilnahmen, stammte aus den USA (55,2 %). Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) betrug 27,4 kg/m² (Standardabweichung [SD]: 6,0).

Die mittlere Anzahl der Jahre seit der MS-Diagnose betrug 7,7 Jahre (SD: 7,58) und die mittlere Anzahl der Jahre seit MS-Beginn betrug 9,8 Jahre (SD: 8,76). Die Patienten und Patientinnen haben durchschnittlich 1,3 frühere DMTs eingenommen. Für alle Patienten und Patientinnen betrug die mittlere Anzahl der MS-Schübe innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening bei 0,6 Schübe (SD: 0,72). Insgesamt lag der mittlere EDSS-Score bei 2,71 Punkten (SD: 1,392). Die häufigste Kategorie des EDSS-Scores war 2,0 oder 2,5 Punkte (31,5 % der Patienten und Patientinnen insgesamt), gefolgt von der Kategorie 3,0 oder 3,5 Punkte (24,4 % der Probanden und Probandinnen insgesamt). Für die MRT-Ergebnisse zu Studienbeginn betrug die mittlere Anzahl der GdE-Läsionen 1,0 (SD: 2,50), wobei die Mehrheit der Patienten und Patientinnen zu Studienbeginn keine GdE-Läsion aufwies (70,4% der Probanden und Probandinnen insgesamt). Das mittlere T2-Läsionsvolumen betrug 12,651 cm³ (SD: 13,627) und das mittlere normalisierte Gehirnvolumen 1,438 l (SD: 0,080).

Die am häufigsten verwendeten Begleitmedikationen in allen Behandlungsgruppen waren Colecalciferol, gefolgt von Ibuprofen, Gabapentin und Baclofen. Darüber hinaus wurden häufig Vitamine und pflanzliche / traditionelle Arzneimittel (kategorisiert als "unkodiert") verwendet, mit ähnlicher Inzidenz zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie EVOLVE-MS-2 nahmen 66,5 % der Patienten und Patientinnen vor Studienbeginn DMTs ein. Der Prozentsatz der Patienten und Patientinnen in den Teilen A und B, die vor der Studie DMTs verwendeten, war in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Glatirameracetat, Interferon beta-1b und Interferon beta-1a wurden von der Mehrheit von Patienten und Patientinnen verwendet.

Insgesamt nahmen 89,9 % der Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen während der Studie eine Begleitmedikation ein. Ähnlich wie bei den Medikamenten, die bereits vor der Studie eingenommen wurden, waren die am häufigsten verwendeten Begleitmedikamente nicht kodierte Medikamente (Vitamine und nicht spezifizierte pflanzliche / traditionelle Medizin), Colecalciferol, Ibuprofen und Gabapentin.

Studienergebnisse

Die Anzahl an Tagen relativ zur Exposition mit einem IGISIS Symptomintensitäts-Score \geq 2 war für DRF statistisch signifikant niedriger als für DMF. Die adjustierte mittlere Anzahl (95 %-KI) an Tagen mit einem patientenbewerteten Ereignis betrug 1,4 (1,1 – 1,9) Tage für DRF und 2,6 (2,0 – 3,3) Tage für DMF. Die adjustierte Rate Ratio (95 %-KI) lag bei 0,54 (0,39 – 0,75), was einer 46%igen Reduktion entspricht ($p = 0,0003$). Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um nur Auswertungen von eDiarys einzuschließen, die wie vorgeschrieben ausgefüllt wurden (innerhalb von 2 – 9 h nach der Einnahme). Die mittlere

Anzahl an auswertbaren Tagen (SD) mit wie vorgeschrieben ausgefüllten eDiarys war in beiden Gruppen vergleichbar: 25,8 (11,8) Tage für DRF und 26,1 (11,0) Tage für DMF. Unter den wie vorgeschrieben ausgefüllten eDiarys betrug die adjustierte mittlere Anzahl (95 %-KI) an Tagen relativ zur Exposition mit einem IGISIS Symptomintensitäts-Score ≥ 2 1,0 (0,8 – 1,3) Tage für DRF und 2,1 (1,6 – 2,9) Tage für DMF, was zu einer adjustierten Rate Ratio (95 %-KI) von 0,49 (0,34 – 0,70) führt; dies entspricht einer 51%igen Reduktion ($p < 0,0001$).

Wenn die Symptomintensität und -häufigkeit unter Verwendung eines GGISIS Symptomintensitäts-Scores von ≥ 2 ausgewertet wurde, gab es weniger Tage mit Ereignissen unter DRF verglichen mit DMF, obwohl der Unterschied nicht statistisch signifikant war. Mit DRF behandelte Patienten und Patientinnen berichteten eine mittlere adjustierte Anzahl (95 %-KI) an Tagen mit einem GGISIS Symptomintensitäts-Score ≥ 2 von 1,1 (0,8 – 1,5) Tagen im Vergleich zu 1,6 (1,1 – 2,2) Tagen für mit DMF behandelte Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation. Die adjustierte Rate Ratio (95 %-KI) betrug 0,67 (0,43 – 1,05; $p = 0,082$).

In einem Vergleich der Anzahl an Tagen relativ zur Exposition unter Verwendung eines IGISIS Symptomintensitäts-Scores ≥ 1 war die adjustierte mittlere Anzahl (95 %-KI) an Tagen für DRF signifikant geringer (3,0 [2,5 – 3,7]) als für DMF (4,1 [3,4 – 5,0]). Die Rate Ratio (95 %-KI) betrug 0,71 (0,55 – 0,92), was einer 29%igen Reduktion entspricht ($p = 0,009$). Die Anzahl an Tagen relativ zur Exposition mit einem IGISIS Symptomintensitäts-Score ≥ 3 war unter DRF um 44 % niedriger als unter DMF (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,56 [0,36 – 0,86]; $p = 0,009$). Hinsichtlich des GGISIS Symptomintensitäts-Scores konnte ebenfalls eine geringere Anzahl an Tagen mit einem Score ≥ 1 (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,70 [0,50 – 0,98]) bzw. mit einem Score ≥ 3 (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,74 [0,43 – 1,28]) unter DRF im Vergleich zu DMF während der Studiendauer beobachtet werden.

Eine Analyse der Daten ausschließlich aus Teil B der Studie zeigte, dass die Anzahl an Tagen relativ zur Exposition mit einem IGISIS Symptomintensitäts-Score ≥ 2 statistisch signifikant niedriger für DRF im Vergleich zu DMF war. Die adjustierte mittlere Anzahl (95 %-KI) an Tagen mit einem patientenbewerteten Ereignis betrug bei mit DRF behandelten Patienten und Patientinnen 1,2 (0,9 – 1,5) Tage im Vergleich zu 2,1 (1,7 – 2,8) Tagen bei mit DMF behandelten Patienten und Patientinnen. Die adjustierte Rate Ratio (95 %-KI) betrug 0,52 (0,36 – 0,76), was einer 48%igen Reduktion entspricht ($p = 0,0007$). Mit den in der Gesamtpopulation konsistente Reduktionen wurden ebenfalls beobachtet, wenn DRF und DMF unter Verwendung von IGISIS Symptomintensitäts-Scores von ≥ 1 ($p = 0,01$) und ≥ 3 ($p = 0,012$) sowie von GGISIS Symptomintensitäts-Scores von ≥ 1 ($p = 0,028$), ≥ 2 und ≥ 3 in der Population aus Teil B verglichen wurden.

Die Symptomschwere wurde anhand der Daten ausgewertet, welche mit Hilfe des IGISIS eDiary gesammelt wurden. Über den Verlauf der 5-wöchigen Behandlungs-Phase erfassten die Patienten und Patientinnen einen LSM (Standardfehler [standard error, SE]) des schlechtesten IGISIS Symptomintensitäts-Scores von 2,0 (0,2), wenn sie mit DRF behandelt wurden, und von 2,4 (0,2), wenn sie mit DMF behandelt wurden ($p = 0,069$). Während der 1-wöchigen Titrations-Phase betrug der LSM (SE) des schlechtesten Symptomintensitäts-Scores 1,0 (0,1) für DRF im Vergleich zu 0,8 (0,1) für DMF. Nach der Titrations-Phase erreichte jedoch der

LSM (SE) des schlechtesten Symptomintensitäts-Scores nach der ersten Woche mit der vollen Dosis der Studienmedikation für mit DMF behandelte Patienten und Patientinnen einen Peak (DMF Woche 3: 1,4 [0,1]), bevor er zum Ende der Behandlung wieder abfiel (DMF Woche 5: 0,6 [0,1]). Im Gegensatz dazu erlebten mit DRF behandelte Patienten und Patientinnen eine schrittweise Abnahme des LSM (SE) des schlechtesten Symptomintensitäts-Scores über den Verlauf der Behandlung (DRF Woche 3: 0,9 [0,1]; DRF Woche 5: 0,5 [0,1]). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen DRF und DMF wurden in Woche 3 (DRF: 0,9 [0,1] vs. DMF: 1,4 [0,1], $p = 0,002$) und Woche 4 (DRF: 0,6 [0,1] vs. DMF: 1,0 [0,1], $p = 0,004$) beobachtet. Die schlechtesten IGISIS Symptomintensitäts-Scores waren für Ereignisse des oberen GI-Trakts geringer für DRF als für DMF (mit statistisch signifikanten Reduktionen für Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch), aber vergleichbar für Ereignisse des unteren GI-Trakts (Diarrhö, Schmerzen im Unterbauch; siehe Tabelle 4-113).

Tabelle 4-113: Individuelle schlechteste IGISIS Symptomintensitäts-Scores nach Lokalisierung im GI-Trakt während der 5-wöchigen Behandlungs-Phase

Individueller schlechtester IGISIS Symptomintensitäts-Score	DRF N = 253	DMF N = 249
Obere GI-Ereignisse		
Schmerzen im Oberbauch		
LSM (SE) ^a	0,8 (0,1)	1,3 (0,1)
p-Wert	0,001	
Übelkeit		
LSM (SE) ^a	1,0 (0,1)	1,3 (0,1)
p-Wert	0,043	
Erbrechen		
LSM (SE) ^a	0,2 (0,1)	0,7 (0,1)
p-Wert	< 0,001	
Untere GI-Ereignisse		
Schmerzen im Unterbauch		
LSM (SE) ^a	0,9 (0,1)	1,0 (0,1)
p-Wert	0,403	
Diarrhö		
LSM (SE) ^a	1,1 (0,1)	1,4 (0,2)
p-Wert	0,261	
^a Der LSM des Symptomintensitäts-Scores wurde unter Verwendung einer Analyse eines Kovarianz-Modells, adjustiert für Studienteil, Region (USA vs. Nicht-USA), Alter und Body-Mass-Index berechnet.		
DMF: Dimethylfumarat; DRF: Diroximelfumarat; GI: Gastrointestinal; IGISIS: Individual GI Symptom and Impact Scale; LSM: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten und Patientinnen in der Population; SE: Standardfehler		
Quelle: Publikation zu der Studie EVOLVE-MS-2 [57]		

Weniger mit DRF behandelte Patienten und Patientinnen stufen ihre GI-Ereignisse unter Verwendung der IGISIS- und GGISIS als „ziemlich“ oder „sehr“ einflussnehmend auf ihre Fähigkeit, täglichen Aktivitäten nachzugehen, ein im Vergleich zu mit DMF behandelte Patienten und Patientinnen: Übelkeit (2,4 % vs. 6,8 %), Erbrechen (1,2 % vs. 5,6 %), Schmerzen im Oberbauch (1,2 % vs. 6,8 %), Schmerzen im Unterbauch (1,2 % vs. 3,2 %), Diarrhö (3,6 % vs. 6,4 %) sowie alle GI-Ereignisse (GGISIS, 7,9 % vs. 10,8 %). Zusätzlich bewertete ein höherer Anteil an mit DRF behandelten Patienten und Patientinnen den Einfluss ihrer GI-Ereignisse als „gar nicht“ im Hinblick auf die Beeinflussung der Arbeitsproduktivität (47,8 %; 121/253) im Vergleich zu DMF (40,6 %; 101/249). Für Patienten und Patientinnen, die ein Arbeitsverhältnis und bei der Arbeit aufgrund von GI-Ereignissen verpasste Stunden berichtet haben (DRF: 20/133; DMF: 26/133), war die mittlere Zahl (SD) der meisten verpassten Stunden bei mit DRF behandelten Patienten und Patientinnen geringer als bei mit DMF behandelten Patienten und Patientinnen: 4,3 (3,7) bzw. 5,5 (4,8).

Insgesamt berichteten 81 % der Patienten und Patientinnen (408/504) über UE (DRF: 78,3 %; DMF: 83,7 %; siehe Tabelle 4-114). Die meisten UE waren leicht oder mäßig schwer (DRF: 97,5 % [193/198]; DMF: 93,3 % [196/210]; siehe Tabelle 4-114). Die Gesamtrate an SUEs war niedrig (1,4 %; 4 Patienten und Patientinnen unter DRF und 3 Patienten und Patientinnen unter DMF); keines der Ereignisse stand im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Es wurden keine Todesfälle berichtet. Unter den am häufigsten berichteten UE waren auch GI-UE; 34,8 % in der DRF-Behandlungsgruppe und 49,0 % in der DMF-Behandlungsgruppe. Insbesondere mit dem oberen GI-Trakt assoziierte GI-UE (Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen) schienen in einer geringeren Häufigkeit unter DRF als unter DMF berichtet zu werden (siehe Tabelle 4-115). Insgesamt verwendeten 19,3 % (17/88) der Patienten und Patientinnen in der DRF-Gruppe und 30,6 % (37/121) der Patienten und Patientinnen in der DMF-Gruppe Begleitmedikation zur Behandlung von GI-UE während der Behandlungs-Phase an. Zwei Patienten und Patientinnen in der DMF-Gruppe erlebten ein GI-UE, das als nicht mit der Verträglichkeit assoziiert eingestuft (Zahnschmerzen: n = 1; Mundtrockenheit: n = 1) und von der Analyse ausgeschlossen wurde. Flush wurde insgesamt bei 36,7 % der Patienten und Patientinnen berichtet (DRF: 32,8 %; DMF: 40,6 %).

Die Häufigkeit von UE, die zu einem Therapieabbruch führten, war für mit DRF behandelte Patienten und Patientinnen geringer als für mit DMF behandelte Patienten und Patientinnen (1,6 % vs. 5,6 %). Dabei lag der Anteil an GI-UE, der zu einem Therapieabbruch führte, bei 0,8 % für mit DRF behandelte Patienten und Patientinnen und bei 4,8 % für mit DMF behandelte Patienten und Patientinnen. In keiner der Behandlungsgruppen brach ein Patient bzw. eine Patientin die Therapie aufgrund eines Mangels an Wirksamkeit ab.

Tabelle 4-114: Zusammenfassung der Sicherheit während der Behandlung

TEAE, n (%)	DRF N = 253	DMF N = 251
Jegliche TEAE	198 (78,3)	210 (83,7)
Leicht	125 (49,4)	121 (48,2)
Mäßig	68 (26,9)	75 (29,9)
Schwer	5 (2,0)	14 (5,6)
SUE ^a	4 (1,6)	3 (1,2)
UE, die zum Therapieabbruch führen ^b	4 (1,6)	14 (5,6) ^c
GI-UE, die zum Therapieabbruch führen	2 (0,8)	12 (4,8)
Schmerzen im Oberbauch	0	5 (2)
Diarrhö	1 (0,4)	3 (1,2)
Abdominelle Schmerzen	0	3 (1,2)
Erbrechen	1 (0,4)	2 (0,8)
Abdominelle Distension	0	1 (0,4)
Schmerzen im GI-Trakt	0	1 (0,4)
Übelkeit	0	1 (0,4)

^a Bei mit DRF behandelten Patienten und Patientinnen traten folgende SUEs auf: MS-Schub, n = 2; MS-Schub und Suizidversuch, n = 1; Vorhofflattern, n = 1. Bei mit DMF behandelten Patienten und Patientinnen traten folgende SUEs auf: MS-Schub, n = 2; Cholezystitis, n = 1.

^b Zu einem Absetzen der DRF-Behandlung führten folgende UE: GI-UE (n = 2, aufgeführt in der Tabelle), allergische Dermatitis (n = 1) und Selbstmordversuch (n = 1). Zu einem Absetzen der DMF-Behandlung führten folgende UE: GI-UE (n = 12, aufgeführt in der Tabelle), Depression (n = 1) und Urtikaria (n = 1).

^c Ein Patient bzw. eine Patientin im DMF-Arm berichtete ein UE nach dem Datum der letzten Studiendosis (Nachbehandlungs-Phase, während der Follow-Up-Phase), welches zu einem Abbruch der Studie führte. Dieser Patient bzw. eine Patientin wurde erfasst als Studienabbrecher bzw. Studienabbrecherin aufgrund eines UE, jedoch nicht als Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines UE während der Behandlungs-Phase.

DMF: Dimethylfumarat; DRF: Diroximelfumarat; GI: Gastrointestinal; N: Anzahl der Patienten und Patientinnen in der Population; n: Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event (therapiebezogenes unerwünschtes Ereignis); UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: Publikation zu der Studie EVOLVE-MS-2 [57]

Tabelle 4-115: TEAEs, die bei $\geq 5\%$ der Patienten und Patientinnen in einer der Behandlungsgruppen auftraten

Systemorganklasse Preferred Term, n (%)	DRF N = 253	DMF N = 251
Jegliche TEAE	198 (78,3)	210 (83,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	88 (34,8)	123 (49,0)
Diarrhö	39 (15,4)	56 (22,3)
Übelkeit	37 (14,6)	52 (20,7)
Schmerzen im Oberbauch	17 (6,7)	39 (15,5)
Abdominelle Schmerzen	16 (6,3)	24 (9,6)
Schmerzen im Unterbauch	15 (5,9)	17 (6,8)
Erbrechen	9 (3,6)	22 (8,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (6,3)	30 (12,0)
Fatigue	6 (2,4)	13 (5,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43 (17,0)	35 (13,9)
Nasopharyngitis	15 (5,9)	11 (4,4)
Untersuchungen	27 (10,7)	24 (9,6)
Alanin-Aminotransferase erhöht	14 (5,5)	9 (3,6)
Erkrankungen des Nervensystems	37 (14,6)	34 (13,5)
Kopfschmerzen	10 (4,0)	14 (5,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	49 (19,4)	58 (23,1)
Erythem	20 (7,9)	21 (8,4)
Pruritus	18 (7,1)	18 (7,2)
Gefäßerkrankungen	88 (34,8)	107 (42,6)
Flush	83 (32,8)	102 (40,6)

DMF: Dimethylfumarat; DRF: Diroximelfumarat; N: Anzahl der Patienten und Patientinnen in der Population; n: Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event (therapiebezogenes unerwünschtes Ereignis)

Quelle: Publikation zu der Studie EVOLVE-MS-2 [57]

4.3.2.3.3.6 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.**

Da es sich bei der EVOLVE-MS-1 um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt, werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

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).

Tabelle 4-116: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studie			
ALK87000-A301 (EVOLVE-MS-1)	ja [6]	ja [42-45]	ja [46; 47]
DECIDE	ja [7]	ja [48; 49]	[50]
Gematchter indirekter Vergleich			
DRF vs. IFN β -1a	nein	nein	nein
DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon			

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 Zulassung von DRF basiert auf der noch laufenden, offenen, einarmigen 96-wöchigen Phase-3-Studie EVOLVE-MS-1. Der Evidenzkörper basierend auf der Studie EVOLVE-MS-1, eines gematchten indirekten Vergleiches anhand einer PSM-Methode mit IFN β -1a sowie der ergänzenden Darstellung der Studie EVOLVE-MS-2 werden als beste verfügbare Evidenz zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von DRF in der Indikation RRMS herangezogen.

Die Studie EVOLVE-MS-1 entspricht der Evidenzstufe IV gemäß der G-BA Verfahrensordnung. Die Studie EVOLVE-MS-2 ist der Evidenzstufe Ib zuzuordnen, wird jedoch nur ergänzend zur Berücksichtigung der Sicherheitsdaten herangezogen.

Zur Ableitung eines Zusatznutzen wird aufgrund eines fehlenden Vergleichsarms in der Studie EVOLVE-MS-1 ein gematchter indirekter Vergleich ohne Brückenkompator durchgeführt. Für diesen Vergleich wurden patientenindividuelle Daten der Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE herangezogen. Die Studie DECIDE entspricht der Evidenzstufe Ib. Die beiden gematchten Patientenpopulationen wurden bezüglich der Studienpopulationen und der erhobenen Endpunkte als ausreichend ähnlich beurteilt, so dass vergleichende Aussagen mit eingeschränkter Ergebnissicherheit möglich sind, wenn große Effekte bestehen. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzustufen. Somit kann der gematchte indirekte Vergleich der Evidenzstufe III eingeordnet werden (retrospektiv vergleichende Studie).

Die Ergebnisse der Einzelstudien sowie des gematchten indirekten Vergleiches sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.3).

Alle im Nutzendossier dargestellten und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant.

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.

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche, zumeist progrediente, häufig schubförmig einsetzende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Derzeit gibt es keine Möglichkeit die MS zu heilen. Das Behandlungsziel in der MS-Therapie ist daher, die bestmögliche Freiheit von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität, wie Freiheit von Krankheitsprogression und Schüben sowie Stabilisierung des Verlaufs der Erkrankung, um die Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patienten und Patientinnen zu erhalten. Dabei ist es wichtig, eine frühzeitige Therapie einzuleiten, um irreversible Schäden zu vermeiden. Gleichzeitig sind Therapieentscheidungen höchst patientenindividuell auf die Aktivität der Erkrankung, Lebenssituation, Patientenpräferenz und erlebte Verträglichkeit anzupassen.

In dieser Nutzenbewertung wurde der beste verfügbare Evidenzkörper für DRF gegenüber der vom G-BA definierten zVT IFN β -1a präsentiert, der den therapeutischen Mehrwert und Zusatznutzen von DRF anhand eines gematchten indirekten Vergleiches hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität und Sicherheit belegt. Der gematchte indirekte Vergleich zeichnet sich durch eine methodische Robustheit und eine gute Vergleichbarkeit der untersuchten Patientenpopulationen aus.

In den nachfolgenden Tabelle 4-1 werden die Ergebnisse auf Endpunktebene zur Ableitung des Zusatznutzen zusammenfassend dargestellt.

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

Tabelle 4-117: Zusammenfassende Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung Zusatznutzen

Gemachter indirekter Vergleich Dimension Endpunkt	DRF (N = 464) vs. IFN β -1a (N = 464) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität			
Todesfälle	3 (0,6 %) vs. 1 (0,2 %) RR: 3 [0,312; 28,841] p = 0,3414	Kein statistisch signifikanter Unterschied	
Morbidität			
Anteil der Patienten und Patientinnen mit einem Schub Zeit bis zum ersten Schub	97 (20,9 %) vs. 186 (40,1 %) HR: 0,53 [0,42; 0,67] p < 0,0001	Das Risiko einen Schub zu erleiden war in der DRF-Gruppe um 47 % niedriger als in der IFN β -1a-Gruppe	Ausmaß: erheblich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Jährliche Schubrate	ARR (nicht adjustiert): 0,18 vs. 0,31 Rate Ratio: 0,5428 [0,4208; 0,7001] p < 0,0001	Die jährliche Schubrate ist in der DRF-Gruppe um 46 % niedriger als in der IFN β -1a-Gruppe	Ausmaß: erheblich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression	32 (6,9 %) vs. 59 (12,1 %) HR: 0,56 [0,36; 0,87] p = 0,0101	Das Risiko einer Behinderungsprogression (12-Wochen-Bestätigung) war in der DRF-Gruppe um 51 % niedriger als in der IFN β -1a-Gruppe	Ausmaß: beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression	24 (5,2 %) vs. 34 (7,3 %) HR: 0,69 [0,40; 1,18] p = 0,1785	Das Risiko einer Behinderungsprogression (24-Wochen-Bestätigung) war in der DRF-Gruppe um 31 % niedriger als in der IFN β -1a-Gruppe	Kein statistisch signifikanter Unterschied

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

Gematchter indirekter Vergleich Dimension Endpunkt	DRF (N = 464) vs. IFN β -1a (N = 464) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Veränderung zu Baseline im T25FW	320 (69) vs. 457 (98,5) MW (SD): -0,01 (2,332) vs. 0,68 (9,715) Hedges' g [95 %-KI]: -0,225 [-0,368; -0,082]	Der T25-FW bleibt konsistent über den gesamten Studienverlauf.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im T25-FW	Die Modelle, die für die Generierung der Effektschätzer verantwortlich sind, konvergieren nicht. Eine Responder-Analyse kann nicht dargestellt werden. Somit kann keine Aussage getroffen werden.		
Sicherheit			
UE	398 (85,8 %) vs. 424 (91,4 %) RR: 0,939 [0,896; 0,983] p = 0,008	Um 6 % signifikant geringeres Risiko unter DRF ein UE zu erleiden	Ausmaß: gering Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
SUE	63 (13,6 %) vs. 93 (20,0 %) RR: 0,677 [0,506; 0,908] p = 0,009	Um 32 % signifikant geringeres Risiko unter DRF ein SUE, zu erleiden	Ausmaß: gering Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Therapieabbrüche aufgrund von UE	21 (4,5 %) vs. 30 (6,5 %) RR: 0,713 [0,402; 1,265] p = 0,248	Kein statistisch signifikanter Unterschied	
ARR: Annualized Relapse Rate; DRF: Diroximelfumarat; HR: Hazard Ratio; IFN β -1a: Interferon beta 1a; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten und Patientinnen in der Population; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis			

Um die methodische Komplexität eines gematchten indirekten Vergleichs zu adressieren, wurden verschiedene statistische Modelle und Sensitivitätsanalysen angewendet, die eine robuste Bewertung der Ergebnisse gewährleisten.

Hierfür wurden zwei Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Schübe“ durchgeführt:

- ein nicht-adjustierter Vergleich in Form eines univariaten Regressionsmodells, nachfolgend als naiver Vergleich bezeichnet.
- ein multivariates Regressionsmodell mit den identifizierten Confoundern als Kovariaten.

Tabelle 4-118 stellt die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunktes „Schübe“ auf Basis der Sensitivitätsanalysen dar.

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

Tabelle 4-118: Ableitung Zusatznutzen Sensitivitätsanalysen

Gematchter indirekter Vergleich Dimension Endpunkt	DRF (N = 464) vs. IFN β-1a (N = 464) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Sensitivitätsanalysen			
<u>Regressionsanalyse</u>			
Zeit bis zum ersten Schub	171 (16,2 %) vs. 409 (44,4 %) HR: 0,47 [0,38; 0,58] p < 0,0001	Das Risiko einen Schub zu erleiden war in der DRF-Gruppe um 53 % niedriger als in der IFN β-1a-Gruppe	Die Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit den Ergebnissen der primären Analyse und unterstützt ihre Robustheit
Jährliche Schubrate	ARR (nicht adjustiert): 0,13 vs. 0,38 Rate Ratio: 0,4579 [0,3730; 0,5623] p < 0,0001	Die jährliche Schubrate ist in der DRF-Gruppe um 54 % niedriger als in der IFN β-1a-Gruppe	Die Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit den Ergebnissen der primären Analyse und unterstützt ihre Robustheit
<u>Naiver Vergleich</u>			
Zeit bis zum ersten Schub	171 (16,2 %) vs. 409 (44,4 %) HR: 0,35 [0,29; 0,41] p < 0,0001	Das Risiko einen Schub zu erleiden war in der DRF-Gruppe um 65 % niedriger als in der IFN β-1a-Gruppe	Die Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit den Ergebnissen der primären Analyse und unterstützt ihre Robustheit
Jährliche Schubrate	171 (16,2 %) vs. 409 (44,4 %) ARR (nicht adjustiert): 0,13 vs. 0,38 Rate Ratio: 0,3245 [0,2705; 0,3893] p < 0,0001	Die jährliche Schubrate ist in der DRF-Gruppe um 68 % niedriger als in der IFN β-1a-Gruppe	Die Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit den Ergebnissen der primären Analyse und unterstützt ihre Robustheit
Abkürzungen: ARR: Annualized Relapse Rate; DRF: Diroximelfumarat; HR: Hazard Ratio; IFN β-1a: Interferon beta 1a; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population;			

Mortalität

Todesfälle

- Anzahl verstorbener Patienten und Patientinnen
 - Insgesamt sind 4 Patienten und Patientinnen (3 Patienten und Patientinnen in der DRF-Gruppe und 1 Patient bzw. Patientin in der IFN β -1a-Gruppe) in der gematchten Population verstorben. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht statistisch signifikant.

Morbidität

Krankheitsschübe

- Anteil der Patienten und Patientinnen mit mindestens einem Schub / Zeit bis zum ersten Schub
 - Die Anzahl der Patienten und Patientinnen mit mindestens einem Schub lag in der DRF-Gruppe bei 97 (20,9 %) und in der IFN β -1a-Gruppe bei 186 (40,1 %). Die Wahrscheinlichkeit einen Schub unter DRF Therapie zu erleiden, ist zu 47 % geringer (Hazard Ratio (HR) 0,53 [95 %-KI: 0,42 – 0,67; $p < 0,0001$] als unter IFN β -1a Therapie. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von DRF. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen.
- Jährliche Schubrate
 - Die adjustierte jährliche Schubrate lag in der DRF-Gruppe bei 0,18 und in der IFN β -1a-Gruppe bei 0,31. Die Rate Ratio lag bei 0,54 (95 %-KI: 0,4208 – 0,7001; $p < 0,0001$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von DRF. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind konsistent mit den Ergebnissen des PSM und unterstützen die Robustheit der primären Analyse.

Im Forest-Plot werden die Ergebnisse für die Zeit bis zum Schub zusammenfassend für den gematchten indirekten Vergleich und die Sensitivitätsanalysen dargestellt (siehe Abbildung 4-18).

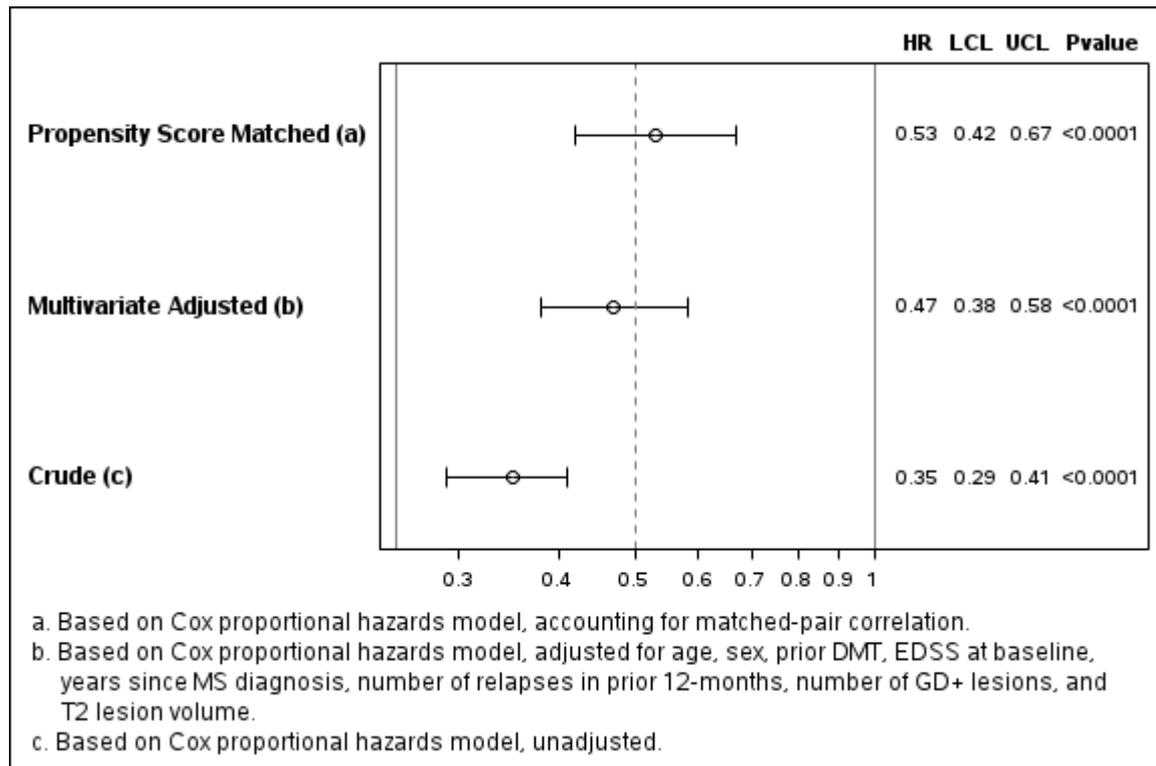


Abbildung 4-18: Forest-Plot für die Zeit bis zum Schub – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich und Sensitivitätsanalysen)

Behinderungsprogression mittels EDSS

- Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression
 - In Woche 96 wurde bei 32 Patienten und Patientinnen (6,9 %) in der DRF-Gruppe und 59 Patienten und Patientinnen (12,1 %) in der IFN β -1a-Gruppe eine Behinderungsprogression mit einer 12 Wochen-Bestätigung festgestellt. Die Hazard Ratio betrug 0,56 (95 %-KI: 0,36 – 0,87; $p = 0,0101$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von DRF. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression
 - Die Anzahl der Patienten und Patientinnen mit einer 24-Wochen-Bestätigung lag bei 24 (5,2 %) in der DRF-Gruppe und bei 34 (7,3 %) in der IFN β -1a-Gruppe. Die Hazard Ratio betrug 0,69 (95 %-KI: 0,40 – 1,18; $p = 0,1785$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Die Therapie mit DRF zeigt gegenüber IFN β -1a in der Analyse der bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression einen numerischen Vorteil zugunsten von DRF. Die Effekte auf die bestätigte Behinderungsprogression nach 12-Wochen und auf die

bestätigte Behinderungsprogression nach 24-Wochen sind gleichgerichtet zugunsten von DRF.

T25-FW

- Veränderung zu Baseline im T25-FW
 - Der T25-FW bleibt konsistent über den gesamten Studienverlauf. mit der Stabilität der Krankheitsaktivität. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Entwicklung über die Zeit ist konsistent mit der Stabilität der Krankheitsaktivität.
- Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 %
 - Die Modelle, die für die Generierung der Effektschätzer verantwortlich sind, konvergieren nicht. Somit kann keine Aussage getroffen werden.

Sicherheit

- Anteil der Patienten und Patientinnen mit unerwünschten Ereignissen (UE)
 - Insgesamt haben 398 Patienten und Patientinnen (85,8 %) in der DRF-Gruppe und 424 Patienten und Patientinnen (91,4 %) in der IFN β -1a-Gruppe mindestens ein UE erlitten. Das Relative Risiko lag bei 0,939 (95 %-KI: 0,896 – 0,983; $p = 0,008$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von DRF. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen.
- Anteil der Patienten und Patientinnen mit schwerwiegenden UE (SUE)
 - Ein SUE wurde bei 63 Patienten und Patientinnen (13,6 %) in der DRF-Gruppe und bei 93 Patienten und Patientinnen (20,0 %) in der IFN β -1a-Gruppe diagnostiziert. Das Relative Risiko lag bei 0,677 (95 %-KI: 0,506 – 0,908; $p = 0,009$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von DRF. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen.
- Anteil der Patienten und Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund von UE
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE sind bei 21 Patienten und Patientinnen (4,5 %) in der DRF-Gruppe und bei 30 Patienten und Patientinnen (6,5 %) in der IFN β -1a-Gruppe aufgetreten. Das relative Risiko lag bei 0,713 (95 %-KI: 0,402 – 1,265; $p = 0,248$). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant, es besteht ein numerischer Vorteil zugunsten von DRF.

Bei den beobachteten UE sowohl bei DRF als auch bei IFN β -1a handelt es sich um bekannte Wirkstoff-spezifische Nebenwirkungen, die in den jeweiligen

Fachinformationen hinterlegt sind, ebenso wie der Umgang mit ihnen. Eine Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis der Analysen auf SOC und PT Ebene findet nicht statt.

Erkenntnisse aus der supportiven Evidenz:

In der Studie EVOLVE-MS-1 wurden die Endpunkte SF-12 and EQ-5D-5L VAS erhoben aus denen weitere Erkenntnisse gewonnen werden können. Aus der Studie EVOLVE-MS-2 können weitere Sicherheitskenntnisse gezogen werden.

Morbidität

EQ-5D-5L VAS

Der EQ-5D 5L bleibt in der Gesamtpopulation der EVOLVE-MS-1 konstant über den gesamten Studienverlauf bis Woche 96. Die mittlere Änderung gegenüber Baseline liegt bei < -1 . Diese Entwicklung über die Zeit ist konsistent mit der Stabilität der Krankheitsaktivität.

Lebensqualität

SF-12

Der SF-12 bleibt in der Gesamtpopulation der EVOLVE-MS-1 in allen Subskalen konstant über den gesamten Studienverlauf bis Woche 96. Diese Entwicklung über die Zeit ist konsistent mit der Stabilität der Krankheitsaktivität.

Sicherheit

EVOLVE-MS-2

Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisiert-kontrollierte, doppelblinde Vergleichsstudie von DRF gegenüber DMF, bei der die gastrointestinale Verträglichkeit u.a. anhand der „Individual GI Symptom and Impact Scale“ (IGISIS) untersucht wurde. Die IGISIS erfasst Häufigkeit, Intensität, Beginn, Dauer und funktionelle Auswirkung fünf einzelner, gastrointestinaler Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, Schmerzen im Unterbauch und Diarrhoe). Es wurden statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von DRF beim primären Endpunkt und den meisten sekundären und explorativen Endpunkten beobachtet. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden insgesamt bei 34,8 % der mit DRF und bei 49,0 % der mit DMF behandelten Patienten und Patientinnen beobachtet. Die Raten der Behandlungsabbrüche betragen insgesamt 1,6 % (DRF) bzw. 6,0 % (DMF). Die Abbrüche aus Gründen der gastrointestinalen Verträglichkeit betragen 0,8 % (DRF) bzw. 4,8 % (DMF). Therapieassoziierte gastrointestinale Nebenwirkungen, die für DRF bzw. DMF mit einer Rate von ≥ 5 % auftraten, waren Diarrhoe (15,4 % bzw. 22,3 %), Übelkeit (14,6 % bzw. 20,7 %), Schmerzen im Oberbauch (6,7 % bzw. 15,5 %), Abdominalschmerz (6,3 % bzw. 9,6 %), Schmerzen im Unterbauch (5,9 % bzw. 6,8 %) und Erbrechen (3,6 % bzw. 8,8 %).

Gegenüber des in der Versorgung etablierten Fumarats DMF zeigt die EVOLVE-MS-2 ein für DRF patientenrelevantes verbessertes Nebenwirkungsprofil durch weniger gastrointestinale Nebenwirkungen.

Für DRF wird in der Gesamtschau der Ergebnisse und unter Würdigung der Ergebnissicherheit für erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (mindestens beträchtlich) abgeleitet.

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 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit RRMS: Erwachsene mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	Nicht quantifizierbar (mindestens beträchtlich)

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Die Studie EVOLVE-MS-1 ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-3 Studie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von DRF für eine Behandlungsdauer von bis zu 96 Wochen bei Erwachsenen mit RRMS.

Um einen Vergleich gegenüber der zVT zu ermöglichen, führt die Biogen GmbH den in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben und unter 4.3.2.1 dargestellten gematchten indirekten Vergleich durch. Dies stellt die beste verfügbare Evidenz für den Vergleich von DRF gegenüber der zVT IFN β -1a dar.

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.

Die offene, einarmige, multizentrische Phase-3-Studie EVOLVE-MS-1 bildet die Grundlage für die Bewertung und Evaluation des Zusatznutzens von DRF gegenüber der zVT IFN β -1a in der Indikation RRMS. Diese Studie bildet die Basis für den Evidenzkörper, der den gematchten indirekten Vergleich beinhaltet. Die Begründung für die Vorlage des gematchten indirekten Vergleiches wurde unter Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben.

Die Phase-3-Studie (RCT) EVOLVE-MS-2 wird als supportive Evidenz zur Darstellung der gegenüber DMF optimierten GI-Verträglichkeit gezeigt.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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

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.

(„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 2006²⁰) 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.

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, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-133 - Diroximelfumarat zur Behandlung der Multiplen Sklerose.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsames Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 4. November 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 08.12.2021 B3, in Kraft getreten am 9. Dezember 2021.
3. Biogen Netherlands B.V. 2021. Fachinformation Vumerity™ (Stand: November 2021).
4. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Allgemeine Methoden, Version 6.0; Stand: 05.11.2020. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
6. Biogen MA Inc. 2021. Clinical Study Report Full Interim 3 ALK8700-301 (EVOLVE-MS-1). *A Phase 3 Open Label Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of ALKS 8700 in Adults with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*.
7. Biogen Idec, I. 2015. Clinical Study Report Final, Study Number 205MS301 (DECIDE).
8. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis (EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf.
9. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2021. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen.
10. Hemmer, B. 2021. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021 (abgerufen am 04.08.2021). Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. www.dgn.org/leitlinien.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3789/2016-05-19_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_D-198_TrG.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (Ablauf der Befristung). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3380/2015-10-01_AM-RL-XII_2015-04-01-D-157_Fingolimod-Abl-Befr_TrG.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3048/2014-12-18_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_2014-07-01-D-116_TrG.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmigremittierender Multipler Sklerose). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5789/2019-06-20_AM-RL-XII_Fingolimod_D-412_TrG.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. 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 Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7210/2021-01-07_AM-RL-XII_Ozanimod_D-567_TrG.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2727/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_TrG.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5167/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_TrG.pdf.

18. Kurtzke, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.
19. Meyer-Moock, S., Feng, Y.-S., Maeurer, M., Dippel, F.-W. & Kohlmann, T. 2014. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC neurology*, 14, 58-.
20. Motl, R. W., Cohen, J. A., Benedict, R., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L. D., Rudick, R. & Consortium, M. S. O. A. 2017. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 23, 704-10.
21. Kieseier, B. C. & Pozzilli, C. 2012. Assessing walking disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 18, 914-24.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. IQWiG-Berichte – Nr. 619 Ocrelizumab (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. IQWiG-Berichte – Nr. 1076 Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
24. Greiner, W., Claes, C., Busschbach, J. J. & von der Schulenburg, J. M. 2005. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, 6, 124-30.
25. EuroQol Group 1990. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*, 16, 199-208.
26. Ware, J. E., Kosinski, M. & Keller, S. D. 1996. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Medical Care*, 34.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Rapid Report A19-43: Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V.
28. Gold, R., Hartung, H. P., Stangel, M., Wiendl, H. & Zipp, F. 2012. Therapieziele von Basis- und Eskalationstherapien zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose. *Akt Neurol*, 39, 342-50.
29. Stuart, E. A., Lee, B. K. & Leacy, F. P. 2013. Prognostic score-based balance measures can be a useful diagnostic for propensity score methods in comparative effectiveness research. *J Clin Epidemiol*, 66, S84-S90.e1.
30. Karim, M. E., Pellegrini, F., Platt, R. W., Simoneau, G., Rouette, J. & de Moor, C. 2020. The use and quality of reporting of propensity score methods in multiple sclerosis

- literature: A review. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 1352458520972557.
31. Biogen GmbH 2021. Ergebnisse der Literaturrecherche zu verwendeten Confoundern im Propensity Score Matching bei Multiple Sklerose Patientinnen und Patienten.
 32. Biogen GmbH 2021. Analyse der Subgruppen in AMNOG Nutzenbewertungsverfahren im Indikationsgebiet der Multiplen Sklerose (2011 bis 2021).
 33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose - Berichtsplan A20-60.
 34. Prof. Dr. Stefan Braune - Head of Real World Data Management NeuroTransData 2021. Stellungnahme zu Einflussfaktoren (Confounder) bei Multipler Sklerose.
 35. Biogen GmbH 2021. Zusätzliche statistische Analysen für den gematchten indirekten Vergleich gemäß den Anforderungen des G-BA.
 36. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2014. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose.
 37. Achiron, A., Sarova-Pinhas, I., Magalashvili, D., Stern, Y., Gal, A., Dolev, M., Menascu, S., Harari, G. & Gurevich, M. 2019. Residual disability after severe relapse in people with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapy. *Multiple Sclerosis Journal*, 25, 1746-53.
 38. Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T. & Adeleine, P. 2000. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 343, 1430-8.
 39. Kavaliunas, A., Manouchehrinia, A., Stawiarz, L., Ramanujam, R., Agholme, J., Hedström, A. K., Beiki, O., Glaser, A. & Hillert, J. 2017. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 23, 1233-40.
 40. Schmidt, R. M., Hoffmann, F., Faiss, J. H., Köhler, W. & Zettl, U. 2017. *Multiple Sklerose*, Elsevier Health Sciences.
 41. Brown, J. W. L., Coles, A., Horakova, D., Havrdova, E., Izquierdo, G., Prat, A., Girard, M., Duquette, P., Trojano, M. & Lugaresi, A. 2019. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *Jama*, 321, 175-87.
 42. Registereintrag_clinicaltrials.gov 2015. A Study of ALKS 8700 in Adults With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS) EVOLVE-MS-1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02634307>.
 43. Registereintrag_EU-CTR 2016. A Phase 3 Open Label Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of ALKS 8700 in Adults with Relapsing Remitting Multiple

- Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005160-41.
44. Registereintrag ICTRP 2016. an Open Label Study of ALKS 8700 in Adults with Multiple Sclerosis. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005160-41-PL>.
45. Registereintrag ICTRP 2015. A Study of ALKS 8700 in Adults With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS) EVOLVE-MS-1. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634307>.
46. Naismith, R. T., Wolinsky, J. S., Wundes, A., LaGanke, C., Arnold, D. L., Obradovic, D., Freedman, M. S., Gudesblatt, M., Ziemssen, T., Kandinov, B., Bidollari, I., Lopez-Bresnahan, M., Nangia, N., Rezendes, D., Yang, L., Chen, H., Liu, S., Hanna, J., Miller, C. & Leigh-Pemberton, R. 2020. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26, 1729-39.
47. Palte, M. J., Wehr, A., Tawa, M., Perkin, K., Leigh-Pemberton, R., Hanna, J., Miller, C. & Penner, N. 2019. Improving the Gastrointestinal Tolerability of Fumaric Acid Esters: Early Findings on Gastrointestinal Events with Diroximel Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis from the Phase 3, Open-Label EVOLVE-MS-1 Study. *Advances in therapy*, 36, 3154-65.
48. Biogen & AbbVie 2014. Efficacy and Safety of BIIB019 (Daclizumab High Yield Process) Versus Interferon β 1a in Participants With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064401>.
49. E. U. Clinical Trials Register 2009. Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Monotherapy, Active-control Study to Determine the Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process (DAC HYP) versus Avonex[®] (Interferon β 1a) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012500-11/DE>.
50. Kappos, L., Wiendl, H., Selmaj, K., Arnold, D. L., Havrdova, E., Boyko, A., Kaufman, M., Rose, J., Greenberg, S., Sweetser, M., Riester, K., O'Neill, G. & Elkins, J. 2015. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine* [Online], 373. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/795/CN-01089795/frame.html>.
51. Biogen GmbH 2021. Zusätzliche statistische Analysen der Studie DECIDE gemäß den Anforderungen des G-BA.
52. Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Metz, L. M., McFarland, H. F. & O'Connor, P. W. 2005. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Annals of*

Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 58, 840-6.

53. Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M. & Freedman, M. S. 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17, 162-73.
54. MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH 2020. Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V.
55. Biogen GmbH 2021. Zusätzliche statistische Analysen der Studie EVOLVE-MS-1 gemäß den Anforderungen des G-BA.
56. Alkermes, I., , 2017. Studienbericht (CSR) ALK8700-A302 (EVOLVE-MS-2).
57. Naismith, R. T., Wundes, A., Ziemssen, T., Jasinska, E., Freedman, M. S., Lembo, A. J., Selmaj, K., Bidollari, I., Chen, H., Hanna, J., Leigh-Pemberton, R., Lopez-Bresnahan, M., Lyons, J., Miller, C., Rezendes, D. & Wolinsky, J. S. 2020. Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS drugs*, 34, 185-96.

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	MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	"multiple sclerosis"[Mesh]	63589
#2	"multiple sclerosis"[tiab] OR MS [tiab] OR "relapse remitting" [tiab] OR RRMS [tiab] OR "disseminated sclerosis" [tiab] OR "encephalomyelitis disseminata"[tiab]	423857
#3	#1 OR #2	429752
#4	fumarates[Mesh]	5004
#5	fumarate*[tiab]	10970
#6	#4 OR #5	13774
#7	DRF[tiab]	1022
#8	#6 AND #7	8
#9	diroximelfumarat*[tiab] OR "Diroximel Fumarat*" [tiab] OR vumerity[tiab] OR BIIB-098[tiab] OR BIIB098[tiab] OR "BIIB 098"[tiab] OR "ALKS-8700"[tiab] OR ALKS8700[tiab] OR "ALKS 8700"[tiab]	18
#10	1577222-14-0[rn] OR K0N0Z40J3W[rn]	0
#11	#8 OR #9 OR #10	19
#12	#3 AND #11	16

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	12.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	3711
#2	("multiple sclerosis" or MS or "relapse remitting" or RRMS or "disseminated sclerosis" or "encephalomyelitis disseminata"):ti,ab,kw	24225
#3	#1 or #2	24225
#4	MeSH descriptor: [Fumarates] explode all trees	332
#5	"fumarate*":ti,ab,kw	5224
#6	#4 or #5	5437
#7	DRF:ti,ab,kw	107

#8	#6 and #7	13
#9	(diroximelfumarat* or "Diroximel Fumarat*" or vumerity or BIIB-098 or BIIB098 or "BIIB 098" or "ALKS-8700" or ALKS8700 or "ALKS 8700"):ti,ab,kw	8
#10	("1577222-14-0" or K0N0Z40J3W):ti,ab,kw	0
#11	#8 or #9 or #10	20
#12	#3 and #11	20
	All results	0
	Cochrane Reviews	0
	Cochrane Protocols	0
	Trials	20
	Editorials	0
	Special collections	0
	Clinical Answers	0
	Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	12.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	'Multiple Sclerosis'/exp	143570
#2	'Multiple Sceloris':ti,ab,kw OR 'Relapse remitting' OR 'RRMS':ti,ab,kw OR 'disseminated sclerosis':ti,ab,kw OR 'encephalomyelitis disseminata':ti,ab,kw	12342
#3	#1 OR #2	144491
#4	'fumarates'/exp	5562
#5	fumarate*:ti,ab,kw	16092
#6	#4 OR #5	20,923
#7	DRF:ti,ab,kw	1334
#8	#6 AND #7	28
#9	(diroximelfumarat* or 'Diroximel Fumarat*' or vumerity or BIIB-098 or BIIB098 or 'BIIB 098' or 'ALKS-8700' or ALKS8700 OR 'ALKS 8700'):ti,ab,kw	49
#10	(1577222-14-0 or K0N0Z40J3W):rn	65
#11	#8 OR #9 OR #10	73
#12	#3 AND #11	68

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**Suche nach weiteren Untersuchungen (zu bewertendes Arzneimittel)**

Datenbankname	MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	"multiple sclerosis"[Mesh]	63589
#2	"multiple sclerosis"[tiab] OR MS [tiab] OR "relapse remitting" [tiab] OR RRMS [tiab] OR "disseminated sclerosis" [tiab] OR "encephalomyelitis disseminata"[tiab]	423857
#3	#1 OR #2	429752
#4	fumarates[Mesh]	5004
#5	fumarate*[tiab]	10970
#6	#4 OR #5	13774
#7	DRF[tiab]	1022
#8	#6 AND #7	8
#9	diroximelfumarat*[tiab] OR "Diroximel Fumarat*" [tiab] OR vumerity[tiab] OR BIIB-098[tiab] OR BIIB098[tiab] OR "BIIB 098"[tiab] OR "ALKS-8700"[tiab] OR ALKS8700[tiab] OR "ALKS 8700"[tiab]	18
#10	1577222-14-0[rn] OR K0N0Z40J3W[rn]	0
#11	#8 OR #9 OR #10	19
#12	#3 AND #11	16

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	12.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	3711
#2	("multiple sclerosis" or MS or "relapse remitting" or RRMS or "disseminated sclerosis" or "encephalomyelitis disseminata"):ti,ab,kw	24225
#3	#1 or #2	24225
#4	MeSH descriptor: [Fumarates] explode all trees	332
#5	"fumarate*":ti,ab,kw	5224
#6	#4 or #5	5437
#7	DRF:ti,ab,kw	107
#8	#6 and #7	13
#9	(diroximelfumarat* or "Diroximel Fumarat*" or vumerity or BIIB-098 or BIIB098 or "BIIB 098" or "ALKS-8700" or ALKS8700 or "ALKS 8700"):ti,ab,kw	8
#10	("1577222-14-0" or K0N0Z40J3W):ti,ab,kw	0
#11	#8 or #9 or #10	20
#12	#3 and #11	20
	All results	0
	Cochrane Reviews	0
	Cochrane Protocols	0
	Trials	20
	Editorials	0
	Special collections	0
	Clinical Answers	0
	Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	12.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	'Multiple Sclerosis'/exp	143570

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

#2	'Multiple Sceloris':ti,ab,kw OR 'Relapse remitting' OR 'RRMS':ti,ab,kw OR 'disseminated sclerosis':ti,ab,kw OR 'encephalomyelitis disseminata':ti,ab,kw	12342
#3	#1 OR #2	144491
#4	'fumarates'/exp	5562
#5	fumarate*:ti,ab,kw	16092
#6	#4 OR #5	20,923
#7	DRF:ti,ab,kw	1334
#8	#6 AND #7	28
#9	(diroximelfumarat* or 'Diroximel Fumarat*' or vumerity or BIIB-098 or BIIB098 or 'BIIB 098' or 'ALKS-8700' or ALKS8700 OR 'ALKS 8700'):ti,ab,kw	49
#10	(1577222-14-0 or K0N0Z40J3W):rn	65
#11	#8 OR #9 OR #10	73
#12	#3 AND #11	68

Suche nach weiteren Untersuchungen (zVT für einen gematchten indirekten Vergleich)

Datenbankname	MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	29.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	PubMed Filters: Clinical Study	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	"multiple sclerosis"[Mesh]	63979
#2	"multiple sclerosis"[tiab] OR MS [tiab] OR "relapse remitting" [tiab] OR RRMS [tiab] OR "disseminated sclerosis" [tiab] OR "encephalomyelitis disseminata"[tiab]	425354
#3	#1 OR #2	431252
#4	Interferon beta-1a[Mesh] OR peginterferon beta-1a [Supplementary Concept]	1652
#5	"interferon beta 1a"[tiab] OR "interferon beta-1a"[tiab] OR "interferon beta1a"[tiab] OR "interferon-beta 1a"[tiab] OR "interferon-beta-1a"[tiab] OR "interferon-beta1a"[tiab] OR "IFN beta 1a"[tiab] OR "IFN beta-1a"[tiab] OR "IFN beta1a"[tiab] OR "IFN-beta 1a"[tiab] OR "IFN-beta-1a"[tiab] OR "IFN-beta1a"[tiab] OR "fibroblast interferon"[tiab] OR "peg-interferon beta"[tiab] OR "peg interferon beta"[tiab] OR "peginterferon beta"[tiab] OR "peg interferon-beta"[tiab] OR "peg-interferon-beta"[tiab] OR "peginterferon-beta"[tiab]	2064
#6	145258-61-3[rn] OR XRO4566Q4R[rn]	1606
#7	Avonex[tiab] OR "BG 9418"[tiab] OR "BG-9418"[tiab] OR "BG9418"[tiab]	332
#8	Cinnovex[tiab]	16
#9	Rebif [tiab]	286
#10	Plegridy[tiab]	18
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2944

#12	#3 AND #11	2106
#13	#3 AND #11 Filters: Clinical Study	550

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	29.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	3716
#2	("multiple sclerosis" or MS or "relapse remitting" or RRMS or "disseminated sclerosis" or "encephalomyelitis disseminata"):ti,ab,kw	24292
#3	#1 or #2	24292
#4	MeSH descriptor: [Interferon beta-1a] explode all trees	427
#5	("interferon beta 1a" or "interferon beta-1a" or "interferon beta1a" or "interferon-beta 1a" or "interferon-beta-1a" or "interferon-beta1a" or "IFN beta 1a" or "IFN beta-1a" or "IFN beta1a" or "IFN-beta 1a" or "IFN-beta-1a" or "IFN-beta1a" or "fibroblast interferon" or "peg-interferon beta" or "peg interferon beta" or "peginterferon beta" or "peg interferon-beta" or "peg-interferon-beta" or "peginterferon-beta"):ti,ab,kw	1301
#6	("145258-61-3" or "XRO4566Q4R"):ti,ab,kw	7
#7	(Avonex or "BG 9418" or "BG-9418" or "BG9418"):ti,ab,kw	190
#8	Cinnovex:ti,ab,kw	15
#9	Rebif:ti,ab,kw	244
#10	Plegridy:ti,ab,kw	13
#11	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	1403
#12	#3 and #11	1217
	All results	1217
	Cochrane Reviews	13
	Cochrane Protocols	0
	Trials	1202
	Editorials	0
	Special collections	0
	Clinical Answers	2

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	29.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	clinical trial	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	'multiple sclerosis'/exp	144146
#2	('Multiple Sceloris' OR 'Relapse remitting' OR 'RRMS' OR 'disseminated sclerosis' OR 'encephalomyelitis disseminata'):ti,ab,kw	12404
#3	#1 OR #2	145068
#4	'beta1a interferon'/exp OR 'peginterferon beta1a'/exp	8704
#5	('interferon beta 1a' OR 'interferon beta-1a' OR 'interferon beta1a' OR 'interferon-beta 1a' OR 'interferon-beta-1a' OR 'interferon-beta1a' OR 'IFN beta 1a' OR 'IFN beta-1a' OR 'IFN beta1a' OR 'IFN-beta 1a' OR 'IFN-beta-1a' OR 'IFN-beta1a' OR 'fibroblast interferon' OR 'peg-interferon beta' OR 'peg interferon beta' OR 'peginterferon beta' OR 'peg interferon-beta' OR 'peg-interferon-beta' OR 'peginterferon-beta'):ti,ab,kw	2831
#6	('145258-61-3' OR 'XRO4566Q4R'):rn	3024
#7	(Avonex OR 'BG 9418' OR 'BG-9418' OR 'BG9418'):ti,ab,kw	583
#8	Cinnovex:ti,ab,kw	30
#9	Rebif:ti,ab,kw	532
#10	Plegridy:ti,ab,kw	29
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	9493
#12	#3 AND #11	7657
#13	#12 AND 'clinical trial'/de	1741

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/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	12.10.2021
Suchstrategie	Intervention: (DRF OR diroximelfumarate OR "Diroximel Fumarate" OR vumerity OR BIIB-098 OR BIIB098 OR "BIIB 098" OR "ALKS-8700" OR ALKS8700 OR "ALKS 8700" OR "1577222-14-0" OR K0N0Z40J3W) Condition: ("multiple sclerosis" OR MS OR "Relapsing remitting" OR RRMS OR "disseminated sclerosis" OR "encephalomyelitis disseminata") Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	5

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrialsregister.eu (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	12.10.2021
Suchstrategie	("multiple sclerosis" OR MS OR "Relapsing remitting" OR RRMS OR "disseminated sclerosis" OR "encephalomyelitis disseminata") AND (DRF OR diroximelfumarate OR "Diroximel Fumarate" OR vumerity OR BIIB-098 OR BIIB098 OR "BIIB 098" OR "ALKS-8700" OR ALKS8700 OR "ALKS 8700" OR "1577222-14-0" OR K0N0Z40J3W)
Treffer	2

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	12.10.2021
Suchstrategie	("multiple sclerosis" OR MS OR "Relapsing remitting" OR RRMS OR "disseminated sclerosis" OR "encephalomyelitis disseminata") AND (DRF OR diroximelfumarate OR "Diroximel Fumarate" OR vumerity OR BIIB-098 OR BIIB098 OR "BIIB 098" OR "ALKS-8700" OR ALKS8700 OR "ALKS 8700" OR "1577222-14-0" OR K0N0Z40J3W)
Treffer	12 Einträge für 6 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach weiteren Untersuchungen (zu bewertendes Arzneimittel)**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	12.10.2021
Suchstrategie	Intervention: (DRF OR diroximelfumarate OR "Diroximel Fumarate" OR vumerity OR BIIB-098 OR BIIB098 OR "BIIB 098" OR "ALKS-8700" OR ALKS8700 OR "ALKS 8700" OR "1577222-14-0" OR K0N0Z40J3W) Condition: ("multiple sclerosis" OR MS OR "Relapsing remitting" OR RRMS OR "disseminated sclerosis" OR "encephalomyelitis disseminata") Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	5

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrialsregister.eu (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	12.10.2021
Suchstrategie	("multiple sclerosis" OR MS OR "Relapsing remitting" OR RRMS OR "disseminated sclerosis" OR "encephalomyelitis disseminata") AND (DRF OR diroximelfumarate OR "Diroximel Fumarate" OR vumerity OR BIIB-098 OR BIIB098 OR "BIIB 098" OR "ALKS-8700" OR ALKS8700 OR "ALKS 8700" OR "1577222-14-0" OR K0N0Z40J3W)
Treffer	2

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	12.10.2021
Suchstrategie	("multiple sclerosis" OR MS OR "Relapsing remitting" OR RRMS OR "disseminated sclerosis" OR "encephalomyelitis disseminata") AND (DRF OR diroximelfumarate OR "Diroximel Fumarate" OR vumerity OR BIIB-098 OR BIIB098 OR "BIIB 098" OR "ALKS-8700" OR ALKS8700 OR "ALKS 8700" OR "1577222-14-0" OR K0N0Z40J3W)
Treffer	12 Einträge für 6 Studien

Suche nach weiteren Untersuchungen (zVT für einen gematchten indirekten Vergleich)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	29.10.2021
Suchstrategie	<p>Condition: ("multiple sclerosis" OR MS OR "Relapsing remitting" OR RRMS OR "disseminated sclerosis" OR "encephalomyelitis disseminata")</p> <p>Intervention: "interferon beta 1a" OR "interferon beta-1a" OR "interferon beta1a" OR "interferon-beta 1a" OR "interferon-beta-1a" OR "interferon-beta1a" OR "IFN beta 1a" OR "IFN beta-1a" OR "IFN beta1a" OR "IFN-beta 1a" OR "IFN-beta-1a" OR "IFN-beta1a" OR "fibroblast interferon" OR "peg-interferon beta" OR "peg interferon beta" OR "peginterferon beta" OR "peg interferon-beta" OR "peg-interferon-beta" OR "peginterferon-beta" OR "145258-61-3" OR XRO4566Q4R OR Avonex OR "BG 9418" OR "BG-9418" OR "BG9418" OR Cinnovex OR Rebif OR Plegridy</p> <p>Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)</p>
Expertensuche	<p>(EXPAND[Concept] (("interferon beta 1a" OR "interferon beta-1a" OR "interferon beta1a" OR "interferon-beta 1a" OR "interferon-beta-1a" OR "interferon-beta1a" OR "IFN beta 1a" OR "IFN beta-1a" OR "IFN beta1a") AND "IFN-beta 1a") OR EXPAND[Concept] "IFN-beta-1a" OR EXPAND[Concept] "IFN-beta1a" OR EXPAND[Concept] "fibroblast interferon" OR EXPAND[Concept] "peg-interferon beta" OR EXPAND[Concept] "peg interferon beta" OR EXPAND[Concept] "peginterferon beta" OR EXPAND[Concept] "peg interferon-beta" OR EXPAND[Concept] "peg-interferon-beta" OR EXPAND[Concept] "peginterferon-beta" OR "145258-61-3" OR XRO4566Q4R OR Avonex OR EXPAND[Concept] "BG 9418" OR EXPAND[Concept] "BG-9418" OR EXPAND[Concept] "BG9418" OR Cinnovex OR Rebif OR Plegridy OR Avonex OR EXPAND[Concept] "BG 9418" OR EXPAND[Concept] "BG-9418" OR EXPAND[Concept] "BG9418" OR Cinnovex OR Rebif OR Plegridy) AND AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Interventional" AND AREA[ConditionSearch] (EXPAND[Concept] "multiple sclerosis" OR MS OR EXPAND[Concept] "Relapsing remitting" OR RRMS OR EXPAND[Concept] "disseminated sclerosis" OR EXPAND[Concept] "encephalomyelitis disseminata"))</p>
Treffer	196

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrialsregister.eu (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	29.10.2021
Suchstrategie	<p>("multiple sclerosis" OR MS OR "Relapsing remitting" OR RRMS OR "disseminated sclerosis" OR "encephalomyelitis disseminata")</p> <p>AND</p> <p>("interferon beta 1a" OR "interferon beta-1a" OR "interferon beta1a" OR "interferon-beta 1a" OR "interferon-beta-1a" OR "interferon-beta1a" OR "IFN beta 1a" OR "IFN beta-1a" OR "IFN beta1a" OR "IFN-beta 1a" OR "IFN-beta-1a" OR "IFN-beta1a" OR "fibroblast interferon" OR "peg-interferon beta" OR "peg interferon beta" OR "peginterferon beta" OR "peg interferon-beta" OR "peg-interferon-beta" OR "peginterferon-beta" OR "145258-61-3" OR XRO4566Q4R OR Avonex OR "BG 9418"OR "BG-9418" OR "BG9418" OR Cinnovex OR Rebif OR Plegridy)</p>
Treffer	92

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	29.10.2021
Suchstrategie	<p>("multiple sclerosis" OR MS OR "Relapsing remitting" OR RRMS OR "disseminated sclerosis" OR "encephalomyelitis disseminata")</p> <p>AND</p> <p>("interferon beta 1a" OR "interferon beta-1a" OR "interferon beta1a" OR "interferon-beta 1a" OR "interferon-beta-1a" OR "interferon-beta1a" OR "IFN beta 1a" OR "IFN beta-1a" OR "IFN beta1a" OR "IFN-beta 1a" OR "IFN-beta-1a" OR "IFN-beta1a" OR "fibroblast interferon" OR "peg-interferon beta" OR "peg interferon beta" OR "peginterferon beta" OR "peg interferon-beta" OR "peg-interferon-beta" OR "peginterferon-beta" OR "145258-61-3" OR XRO4566Q4R OR Avonex OR "BG 9418"OR "BG-9418" OR "BG9418" OR Cinnovex OR Rebif OR Plegridy)</p>
Treffer	714 Einträge für 347 Studien

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

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

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

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
1	Paik, J.	Diroximel Fumarate in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: A Profile of Its Use	2021	A3 – Vergleichstherapie
2	Wang, Y., et al.	Diroximel fumarate to treat multiple sclerosis	2020	A3 – Vergleichstherapie

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

Suche nach weiteren Untersuchungen (zu bewertendes Arzneimittel)

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
1	Naismith, R.T., et al.	Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study	2020	A6 – Studiendauer
2	Nct	A Tolerability Study of ALKS 8700 in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) EVOLVE-MS-2	2017	Duplikat Registersuche
3	Wundes, A., et al.	Improved gastrointestinal profile with diroximel fumarate is associated with a positive impact on quality of life compared with dimethyl fumarate: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study	2021	A6 – Studiendauer

Suche nach weiteren Untersuchungen (zVT für einen gematchten indirekten Vergleich)

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
1	Anonymous	Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group	1998	A7 – Studienstatus
2	Anonymous	PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS	2001	A7 – Studienstatus
3	Anonymous	Double-blind randomized multicenter dose-comparison study of interferon-beta-1a (AVONEX): rationale, design and baseline data	2001	A6 – Publikationstyp
4	Anonymous	Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study	2018	A7 – Studienstatus
5	Anonymous	Efficacy of alemtuzumab over 6 years in relapsing/remitting multiple sclerosis patients who relapsed between courses 1 and 2: post hoc analysis of the CARE-MS studies	2019	A7 – Studienstatus
6	Anonymous	Efficacy and safety of alemtuzumab over 6 years: final results of the 4-year CARE-MS extension trial	2021	A2 – Behandlung
7	Actrn	Comparison of Alemtuzumab and Rebif (registered trademark) Efficacy in Multiple Sclerosis, Study Two	2008	Duplikat Registersuche
8	Agius, M., et al.	Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: an efficacy analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS studies by time since first symptom	2014	A7 – Studienstatus
9	Arroyo González, R., et al.	Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis	2017	A7 – Studienstatus

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
10	Arroyo, R., et al.	Impact of alemtuzumab on health-related quality of life over 6 years in CARE-MS II trial extension patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	2020	A7 – Studienstatus
11	Bandari, D., et al.	Rebif® Quality of Life (RebiQoL): a randomized, multicenter, Phase IIIb study evaluating quality-of-life measures in patients receiving the serum-free formulation of subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis	2013	A7 – Studienstatus
12	Barbero, P., et al.	High-dose, frequently administered interferon beta therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis must be maintained over the long term: the interferon beta dose-reduction study	2004	A1 – Patientenpopulation
13	Bass, A.D., et al.	Alemtuzumab outcomes by age: post hoc analysis from the randomized CARE-MS studies over 8 years	2021	A7 – Studienstatus
14	Bastianello, S., et al.	Changes in magnetic resonance imaging disease measures over 3 years in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving interferon β -1a in the COGNitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study	2011	A7 – Studienstatus
15	Bayas, A., et al.	Adherence to, and effectiveness of, subcutaneous interferon β -1a administered by RebiSmart® in patients with relapsing multiple sclerosis: results of the 1-year, observational SMART study	2015	A7 – Studienstatus
16	Benedict, R.H., et al.	Improved cognitive outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with daclizumab beta: Results from the DECIDE study	2018	A7 – Studienstatus
17	Benesova, Y., et al.	Cognition and fatigue in patients with relapsing multiple sclerosis treated by subcutaneous interferon beta-1a: an observational study SKORE	2017	A7 – Studienstatus
18	Bermel, R.A., et al.	Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study	2010	A7 – Studienstatus

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
19	Bonavita, S., et al.	Treatment of multiple sclerosis with interferon beta in clinical practice: 2-year follow-up data from the South Italy Mobile MRI Project	2006	A7 – Studienstatus
20	Bovis, F., et al.	Treatment Response Score to Glatiramer Acetate or Interferon Beta-1a	2021	A7 – Studienstatus
21	Calabresi, P.A., et al.	Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study	2014	A7 – Studienstatus
22	Calkwood, J., et al.	Impact of a switch to fingolimod versus staying on glatiramer acetate or beta interferons on patient- and physician-reported outcomes in relapsing multiple sclerosis: analyses of the EPOC trial	2014	A5 – Studiendauer
23	Caon, C., et al.	Clinical course after change of immunomodulating therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis	2006	A7 – Studienstatus
24	Chinea Martinez, A.R., et al.	Efficacy and safety of fingolimod in Hispanic patients with multiple sclerosis: pooled clinical trial analyses	2014	A7 – Studienstatus
25	Clanet, M., et al.	Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: four-year extension of the European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study	2004	A7 – Studienstatus
26	Clanet, M., et al.	A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS	2002	A7 – Studienstatus
27	Cohan, S., et al.	Efficacy of daclizumab beta versus intramuscular interferon beta-1a on disability progression across patient demographic and disease activity subgroups in DECIDE	2018	A7 – Studienstatus
28	Cohen, J.A., et al.	Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis	2010	A7 – Studienstatus
29	Cohen, J.A., et al.	Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial	2012	A7 – Studienstatus

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
30	Cohen, J.A., et al.	Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial	2019	A7 – Studienstatus
31	Cohen, J.A., et al.	Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study	2016	A2 – Behandlung
32	Coles, A.J., et al.	Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings	2017	A2 – Behandlung
33	Coles, A.J., et al.	Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis	2008	A7 – Studienstatus
34	Coles, A.J., et al.	Alemtuzumab versus interferon β -1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes	2011	A7 – Studienstatus
35	Coles, A.J., et al.	Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial	2012	A7 – Studienstatus
36	Coles, A.J., et al.	Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial	2012	A7 – Studienstatus
37	Comi, G., et al.	Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial	2019	A7 – Studienstatus
38	Coppola, G., et al.	Long-term clinical experience with weekly interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis	2006	A1 – Patientenpopulation
39	Ctri	A clinical trial to study the effects of two drugs, Relibeta and Avonex in the treatment of patients with relapsing multiple sclerosis and open after treatment with Interferon β -1a	2015	Duplikat Registersuche
40	Debelič, D., et al.	Twice weekly low dose interferon- β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis	2001	A6 – Publikationstyp
41	Derfuss, T., et al.	Relapse rates in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of pooled data from three phase 3 trials	2016	A7 – Studienstatus

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
42	Durelli, L., et al.	Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN)	2002	A7 – Studienstatus
43	Etemadifar, M., et al.	Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis	2006	A1 – Patientenpopulation
44	Etemadifar, M., et al.	Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis	2007	A1 – Patientenpopulation
45	Etemadifar, M., et al.	Mycophenolate mofetil in combination with interferon beta-1a in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a preliminary study	2011	A7 – Studienstatus
46	Etemadifar, M., et al.	Comparison of the efficacy and side effects of IFN beta 1-a (Rebif) and a biosimilar product (recigen) in patients with multiple sclerosis	2012	A6 – Publikationstyp
47	Euctr, A.T.	A multicenter, randomized, rater-blind study to compare the efficacy and safety of natalizumab (300 mg IV every four weeks) with Interferon beta-1a (44 mcg SC three times a week) in subjects with relapsing multiple sclerosis previously treated with Interferon beta-1a (22 or 44 mcg SC three times a week)	2005	Duplikat Registersuche
48	Euctr, A.T.	A Multicenter, Randomized, Rater-Blind, Parallel-Group, Active Controlled Study to Evaluate the Benefits of Switching Therapy (Glatiramer Acetate or Interferon β 1a) to Natalizumab in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis – SURPASS	2010	Duplikat Registersuche
49	Euctr, B.E.	A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis	2011	Duplikat Registersuche
50	Euctr, B.G.	Evobrutinib compared to Avonex in participants with Relapsing Multiple Sclerosis	2020	Duplikat Registersuche
51	Euctr, C.Z.	A Multicenter, Open-Label, Immunogenicity and Safety Study of Avonex® (Interferon Beta-1a) 30 mcg Administered Subcutaneously to Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis	2008	Duplikat Registersuche

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
52	Euctr, D.E.	Phase IV, multicenter, open label, randomized study of Rebif® 44 mcg administered three times per week by subcutaneous injection compared with no treatment in the therapy of relapsing multiple sclerosis after mitoxantrone – Deescalation to Rebif® after Mitoxantrone therapy (REMAIN study)	2005	Duplikat Registersuche
53	Euctr, F.I.	A multinational, multicenter, single visit, exploratory pharmacogenetic trial and long-term follow-up of the PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) trial – PRISMS-15	2009	Duplikat Registersuche
54	Euctr, F.R.	Study of efficacy and tolerability of ofatumumab vs. First Line disease modifying treatment (DMT) – physician’s choice in the treatment of newly diagnosed relapsing multiple sclerosis (RMS) patients	2021	Duplikat Registersuche
55	Euctr, G.B.	Comparison of Daclizumab HYP and Avonex® in Multiple Sclerosis	2010	Duplikat Registersuche
56	Euctr, I.T.	multicenter randomized controlled study of azathioprine versus interferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis – M.A.I.N. trial	2007	Duplikat Registersuche
57	Euctr, I.T.	A multinational, multicenter, randomized, parallel-group study performed in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of laquinimod over placebo in a double-blind design and of a reference arm of Interferon β -1a (Avonex) in a rater-blinded design – Bravo	2008	Duplikat Registersuche
58	Euctr, I.T.	A multi-center, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis A multi-center, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis – TENERE	2009	Duplikat Registersuche

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
59	Euctr, L.V.	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis – ADVANCE	2009	Duplikat Registersuche
60	Euctr, L.V.	Study which compares the effectiveness and safety of a not yet approved drug called ONO-4641 versus an approved drug called interferon beta 1a (active comparator) in patients with multiple sclerosis. The study is double-blind (that is when neither the patient nor the investigator know which of the 2 drugs the patient is receiving). Patients will be randomly assigned (like the flip of a coin) to receive the study drug (two different doses) or the comparator	2014	Duplikat Registersuche
61	Euctr, P.T.	A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β -1a (Avonex®) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional extension phase – D2302	2006	Duplikat Registersuche
62	Euctr, S.E.	A clinical study in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of two oral doses of laquinimod either of 0.6 mg/day or 1.2mg/day (experimental drug) as compared to Interferon β -1a (Avonex, authorised drug) administered once weekly	2013	Duplikat Registersuche
63	Euctr, S.E.	Phase 3 Efficacy and Safety Study of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMs)	2014	Duplikat Registersuche
64	Euctr, S.K.	Study to compare the efficacy and/or safety of masitinib at 3 mg/kg/day with switch to 4.5 then to 6 mg/kg/day to interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a or glatiramer acetate in patients with relapsing remitting multiple sclerosis with unsatisfactory response to these first line treatments	2015	Duplikat Registersuche
65	Fernández, O., et al.	Clinical benefits of interferon beta-1a in relapsing-remitting MS: a phase IV study	2003	A7 – Studienstatus

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
66	Fox, E.J., et al.	Alemtuzumab improves neurological functional systems in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients	2016	A7 – Studienstatus
67	Freedman, M.S., et al.	Randomized study of once-weekly interferon beta-1a therapy in relapsing multiple sclerosis: three-year data from the OWIMS study	2005	A1 – Patientenpopulation
68	Ghasami, K., et al.	Interferon beta-1a and atorvastatin in the treatment of multiple sclerosis	2016	A3 – Endpunkte
69	Giovannoni, G., et al.	Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients	2016	A7 – Studienstatus
70	Gold, R., et al.	The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study	2005	A7 – Studienstatus
71	Gonsette, R.E., et al.	Boosting endogenous neuroprotection in multiple sclerosis: the ASsociation of Inosine and Interferon beta in relapsing-remitting Multiple Sclerosis (ASIIMS) trial	2010	A7 – Studienstatus
72	Haas, J., et al.	Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments – a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone)	2005	A1 – Patientenpopulation
73	Haupts, M., et al.	[Quality of life in patients with remitting-relapsing multiple sclerosis in Germany]	2003	A1 – Patientenpopulation
74	Hauser, S.L., et al.	Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis	2017	A7 – Studienstatus
75	Havrdova, E., et al.	Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis	2009	A7 – Studienstatus
76	Hernandez-Perez, M.A.	[Safety and tolerability in the early phase of slow schedule versus fast schedule treatment with 44 micrograms of interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis (PARALEN study)]	2009	A6 – Publikationstyp
77	Herndon, R.M., et al.	Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex treatment in patients with multiple sclerosis	2005	A7 – Studienstatus

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
78	Hu, X., et al.	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the randomized ADVANCE study	2015	A7 – Studienstatus
79	Hunter, S.F., et al.	Confirmed 6-Month Disability Improvement and Worsening Correlate with Long-term Disability Outcomes in Alemtuzumab-Treated Patients with Multiple Sclerosis: post Hoc Analysis of the CARE-MS Studies	2021	A2 – Behandlung
80	Hupperts, R., et al.	Multiple sclerosis patients treated with intramuscular IFN- β -1a autoinjector in a real-world setting: prospective evaluation of treatment persistence, adherence, quality of life and satisfaction	2015	A3 – Endpunkte
81	Hupperts, R., et al.	The STAR Study: a real-world, international, observational study of the safety and tolerability of, and adherence to, serum-free subcutaneous interferon β -1a in patients with relapsing multiple sclerosis	2014	A7 – Studienstatus
82	Hutchinson, M., et al.	The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL	2009	A6 – Publikationstyp
83	Irct1387112816 96N	Cinnovex versus Avonex clinica Trial	2009	Duplikat Registersuche
84	Irct2014041952 80N	The therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on disability and quality of life in multiple sclerosis: a Randomized Clinical Trial	2014	Duplikat Registersuche
85	Irct2013020812 398N	The Effectiveness, Safety and Tolerability of Actovex® Compared to Avonex® in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2014	Duplikat Registersuche
86	Irct2013030512 398N	The Effectiveness, Safety and Tolerability of Actorif® Compared to Rebif® in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2014	Duplikat Registersuche
87	Isrctn	A pilot multi-centre randomised controlled trial of sequential treatment with Mitoxantrone and Glatiramer Acetate vs Interferon Beta-1a in early active relapsing remitting Multiple Sclerosis	2005	Duplikat Registersuche

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
88	Jacobs, L.D., et al.	Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)	1996	A1 – Patientenpopulation
89	Jongen, P.J., et al.	Improvement of health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients after 2 years of treatment with intramuscular interferon-beta-1a	2010	A7 – Studienstatus
90	Jongen, P.J., et al.	Adverse events of interferon beta-1a: a prospective multi-centre international ICH-GCP-based CRO-supported external validation study in daily practice	2011	A7 – Studienstatus
91	Kalanie, H., et al.	Interferon Beta-1a and intravenous immunoglobulin treatment for multiple sclerosis in Iran	2004	A1 – Patientenpopulation
92	Kalincik, T., et al.	Interferon, azathioprine and corticosteroids in multiple sclerosis: 6-year follow-up of the ASA cohort	2012	A7 – Studienstatus
93	Kappos, L., et al.	No evidence of disease activity in patients receiving daclizumab versus intramuscular interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis in the DECIDE study	2017	A7 – Studienstatus
94	Kappos, L., et al.	A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis	2010	A2 – Behandlung
95	Kappos, L., et al.	Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS	2006	A7 – Studienstatus
96	Kappos, L., et al.	Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis	2015	A7 – Studienstatus
97	Khan, O.A., et al.	A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFNbeta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy	2001	A7 – Studienstatus
98	Kieseier, B.C., et al.	Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE	2015	A7 – Studienstatus
99	Klotz, L., et al.	[Alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of two randomized controlled phase III studies]	2013	A1 – Patientenpopulation

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
100	Koch-Henriksen, N., et al.	A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis	2006	A7 – Studienstatus
101	Krueger, J.G., et al.	Cutaneous Adverse Events in the Randomized, Double-Blind, Active-Comparator DECIDE Study of Daclizumab High-Yield Process Versus Intramuscular Interferon Beta-1a in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2016	A7 – Studienstatus
102	Lanzillo, R., et al.	Atorvastatin combined to interferon to verify the efficacy (ACTIVE) in relapsing-remitting active multiple sclerosis patients: a longitudinal controlled trial of combination therapy	2010	A7 – Studienstatus
103	León, C., et al.	[Interferon-beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. First report of a Mexican population]	2000	A6 – Publikationstyp
104	Limmroth, V., et al.	Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis	2007	A7 – Studienstatus
105	Liu, Y., et al.	Impact of daclizumab versus interferon beta-1a on patient-reported outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis	2017	A7 – Studienstatus
106	Lublin, F.D., et al.	Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis	2013	A7 – Studienstatus
107	Lublin, F.D., et al.	Long-term follow-up of a randomized study of combination interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis: Efficacy and safety results up to 7 years	2017	A7 – Studienstatus
108	Mayer, L., et al.	Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies	2019	A7 – Studienstatus
109	Mazdeh, M., et al.	The therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on EDSS and relapse in multiple sclerosis: a comparative study	2010	A1 – Patientenpopulation
110	Melanson, M., et al.	Fatigue and cognition in patients with relapsing multiple sclerosis treated with interferon β	2010	A7 – Studienstatus

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
111	Mikol, D.D., et al.	Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial	2008	A7 – Studienstatus
112	Milanese, C., et al.	A post-marketing study on immunomodulating treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis in Lombardia: preliminary results	2005	A1 – Patientenpopulation
113	Milanese, C., et al.	A post-marketing study on Interferon β 1b and 1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: Different response in drop-outs and treated patients	2003	A7 – Studienstatus
114	Miller, D.M., et al.	Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical parameters: results from a trial of intramuscular interferon beta-1a	2011	A7 – Studienstatus
115	Minagar, A., et al.	Efficacy and tolerability of intramuscular interferon beta-1a compared with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing MS: results from PROOF	2008	A7 – Studienstatus
116	Mokhber, N., et al.	Therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on quality of life in multiple sclerosis	2015	A7 – Studienstatus
117	Mokhber, N., et al.	Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with different types of interferon beta: a randomized clinical trial	2014	A1 – Patientenpopulation
118	Muñoz García, D., et al.	Associated Inosine to interferon: results of a clinical trial in multiple sclerosis	2015	A7 – Studienstatus
119	Nafissi, S., et al.	Comparing efficacy and side effects of a weekly intramuscular biogeneric/biosimilar interferon beta-1a with Avonex in relapsing remitting multiple sclerosis: a double blind randomized clinical trial	2012	A7 – Studienstatus
120	Nct	A Phase II Study Comparing Low- and High-Dose Alemtuzumab and High-Dose Rebif® in Patients With Early, Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2002	Duplikat Registersuche

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
121	Nct	Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination With Avonex in the Treatment of Multiple Sclerosis	2002	Duplikat Registersuche
122	Nct	A Phase II Study Comparing Low- and High-Dose Alemtuzumab and High-Dose Rebif® in Patients With Early, Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2002	Duplikat Registersuche
123	Nct	Combination Therapy (Provigil + Avonex) to Treat Cognitive Problems in MS	2003	Duplikat Registersuche
124	Nct	Rebif® Versus Copaxone® in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2004	Duplikat Registersuche
125	Nct	Randomized Study Designed to Look at Disease Progression Using 2 Currently FDA Approved Drugs for the Treatment of RRMS	2005	Duplikat Registersuche
126	Nct	Avonex (Interferon-beta-1a) and Avonex Plus Methylprednisolone for the Treatment of Relapsing-remitting MS	2005	Duplikat Registersuche
127	Nct	Safety and Tolerability of Interferon-Beta-1a and Estroprogestins Association in MS Patients	2005	Duplikat Registersuche
128	Nct	Combination Therapy in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (MS)CombiRx	2005	Duplikat Registersuche
129	Nct	Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study	2006	Duplikat Registersuche
130	Nct	Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase	2006	Duplikat Registersuche
131	Nct	Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study One	2007	Duplikat Registersuche
132	Nct	Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study Two	2007	Duplikat Registersuche
133	Nct	A Phase 2 Study of Cladribine Add-on to Interferon-beta (IFN-beta) Therapy in Multiple Sclerosis (MS) Subjects With Active Disease (ONWARD)	2007	Duplikat Registersuche

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
134	Nct	How Side Effects of Avonex Are Affected by Gradually Increasing to Full Dose vs Starting at Full Dose	2007	Duplikat Registersuche
135	Nct	Simvastatin as an Add-on Treatment to Interferon-beta-1a for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2007	Duplikat Registersuche
136	Nct	Simvastatin in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Using Avonex Compared to Placebo	2008	Duplikat Registersuche
137	Nct	A Study Comparing the Effectiveness and Safety of Teriflunomide and Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis	2009	Duplikat Registersuche
138	Nct	Efficacy and Safety Study of Peginterferon Beta-1a in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis	2009	Duplikat Registersuche
139	Nct	A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis	2010	Duplikat Registersuche
140	Nct	A Multicentre Study of the Efficacy and Safety of Supplementary Treatment With Cholecalciferol in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Subcutaneous Interferon Beta-1a 44 µg 3 Times Weekly	2010	Duplikat Registersuche
141	Nct	Efficacy and Safety of BIIB019 (Daclizumab High Yield Process) Versus Interferon β 1a in Participants With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2010	Duplikat Registersuche
142	Nct	Efficacy and Safety of Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis and Treated With Interferon-beta	2010	Duplikat Registersuche
143	Nct	Supplementation of VigantOL® Oil Versus Placebo as Add-on in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Receiving Rebif® Treatment	2011	Duplikat Registersuche
144	Nct	Long-Term Safety and Efficacy Study of Peginterferon Beta-1a	2011	Duplikat Registersuche
145	Nct	Dietary Supplement of Curcumin in Subjects With Active Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Subcutaneous Interferon Beta 1a	2012	Duplikat Registersuche

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

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
146	Nct	Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB033 in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis When Used Concurrently With Avonex	2013	Duplikat Registersuche
147	Nct	Efficacy and Safety Study of RPC1063 in Relapsing Multiple Sclerosis (Radiance Study)	2014	Duplikat Registersuche
148	Nct	Study of Efficacy and Safety of Drugs BCD-033 and Rebif for Treatment of Patients With Multiple Sclerosis	2015	Duplikat Registersuche
149	Nct	Comparative Clinical Trial to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerance of BCD-054 and Avonex® for Treatment of Patients With Remitting-relapsing Multiple Sclerosis	2016	Duplikat Registersuche
150	Nct	A Phase IIIb, Multicenter, International Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of EK-12 in Patients With RRMS	2017	Duplikat Registersuche
151	Newsome, S.D., et al.	Impact of peginterferon beta-1a and disease factors on quality of life in multiple sclerosis	2015	A7 – Studienstatus
152	Newsome, S.D., et al.	Subgroup and sensitivity analyses of annualized relapse rate over 2 years in the ADVANCE trial of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	2016	A7 – Studienstatus
153	Newsome, S.D., et al.	Peginterferon beta-1a reduces disability worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE	2017	A7 – Studienstatus
154	Newsome, S.D., et al.	Matching-adjusted comparisons demonstrate better clinical outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis treated with peginterferon beta-1a than with teriflunomide	2020	A4 – Studiendesign
155	Newsome, S.D., et al.	Long-term outcomes of peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: results from the ADVANCE extension study, ATTAIN	2018	A7 – Studienstatus
156	Ntr	Comparison of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis, Study Two	2008	Duplikat Registersuche
157	Oger, J., et al.	Prospective assessment of changing from placebo to IFN beta-1a in relapsing MS: the PRISMS study	2005	A7 – Studienstatus

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
158	Pakdaman, H., et al.	A randomized double-blind trial of comparative efficacy and safety of Avonex and CinnoVex for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis	2018	A7 – Studienstatus
159	Pakdaman, H., et al.	Health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon β -1a in Iran	2017	A7 – Studienstatus
160	Panitch, H., et al.	Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial	2005	A5 – Studiendauer
161	Panitch, H., et al.	Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial	2002	A5 – Studiendauer
162	Patti, F., et al.	Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study	2006	A1 – Patientenpopulation
163	Patti, F., et al.	Interferon-beta-1a treatment has a positive effect on quality of life of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a longitudinal study	2014	A7 – Studienstatus
164	Per	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF OCRELIZUMAB IN COMPARISON TO INTERFERON BETA-1A (REBIF®) IN PATIENTS WITH RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS	2012	Duplikat Registersuche
165	Per	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF OCRELIZUMAB IN COMPARISON TO INTERFERON BETA-1A (REBIF®) IN PATIENTS WITH RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS	2014	Duplikat Registersuche
166	Per	PHASE 3 CLINICAL TRIAL OF RPC1063 FOR PATIENTS WITH RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS	2015	Duplikat Registersuche

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
167	Phillips, J.T., et al.	A multicenter, open-label, phase II study of the immunogenicity and safety of a new prefilled syringe (liquid) formulation of Avonex in patients with multiple sclerosis	2004	A1 – Patientenpopulation
168	Polman, C., et al.	Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study	2003	A3 – Endpunkte
169	Putzki, N., et al.	Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis	2009	A1 – Patientenpopulation
170	Ravnborg, M., et al.	Methylprednisolone in combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (MECOMBIN study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial	2010	A1 – Patientenpopulation
171	Remington, G.M., et al.	A one-year prospective, randomized, placebo-controlled, quadruple-blinded, phase II safety pilot trial of combination therapy with interferon beta-1a and mycophenolate mofetil in early relapsing – Remitting multiple sclerosis (TIME MS)	2010	A7 – Studienstatus
172	Rieckmann, P., et al.	Treatment de-escalation after mitoxantrone therapy: results of a phase IV, multicentre, open-label, randomized study of subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis	2012	A7 – Studienstatus
173	Rinaldi, F., et al.	Natalizumab strongly suppresses cortical pathology in relapsing-remitting multiple sclerosis	2012	A7 – Studienstatus
174	Río, J., et al.	Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre	2005	A1 – Patientenpopulation
175	Rose, J.W., et al.	Consistent efficacy of daclizumab beta across patient demographic and disease activity subgroups in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	2017	A7 – Studienstatus
176	Rpcec	Itolizumab for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2015	Duplikat Registersuche
177	Ruggieri, R.M., et al.	Long-term interferon-β treatment for multiple sclerosis	2003	A7 – Studienstatus

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
178	Saida, T., et al.	Long-term efficacy and safety of intramuscular interferon beta-1a: Randomized postmarketing trial of two dosing regimens in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	2016	A7 – Studienstatus
179	Sánchez, R.C., et al.	Interferon beta 1a (Rebif®) in relapsing remitting multiple sclerosis	2021	A1 – Patientenpopulation
180	Sandberg-Wollheim, M., et al.	Recombinant human interferon beta in the treatment of relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis	1995	A6 – Publikationstyp
181	Selmaj, K., et al.	[Open trial of the effectiveness of interferon beta 1a (Avonex) in multiple sclerosis. Clinical assessment using motor coordination tests]	2003	A6 – Publikationstyp
182	Singer, B., et al.	Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferon β -1a versus subcutaneous interferon β -1b: results of the randomized, multicenter, Phase IIIb REFORMS study	2012	A1 – Patientenpopulation
183	Smith, M.Y., et al.	Postmarketing Safety Profile of Subcutaneous Interferon Beta-1a Given 3 Times Weekly: A Retrospective Administrative Claims Analysis	2015	A1 – Patientenpopulation
184	Tilbery, C.P., et al.	Interferon beta 1-a in multiple sclerosis: Experience of one year in 62 patients	2000	A6 – Publikationstyp
185	Togha, M., et al.	Simvastatin treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving interferon beta 1a: a double-blind randomized controlled trial	2010	A1 – Patientenpopulation
186	Trabouisee, A., et al.	Effect of interferon beta-1a subcutaneously three times weekly on clinical and radiological measures and no evidence of disease activity status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis at year 1	2018	A7 – Studienstatus
187	Trojano, M., et al.	Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: an independent postmarketing study in southern Italy	2003	A1 – Patientenpopulation
188	Trojano, M., et al.	The IFNbeta treatment of multiple sclerosis (MS) in clinical practice: the experience at the MS Center of Bari, Italy	2005	A1 – Patientenpopulation

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
189	Trojano, M., et al.	New natural history of interferon- β -treated relapsing multiple sclerosis	2007	A2 – Behandlung
190	Turner, B., et al.	Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis	2019	A7 – Studienstatus
191	Van Wijmeersch, B., et al.	Efficacy of alemtuzumab over 6 years in relapsing–remitting multiple sclerosis patients who relapsed between courses 1 and 2: Post hoc analysis of the CARE-MS studies	2020	A2 – Behandlung
192	Vermersch, P.	[Interferon beta-1a (Avonex TM): clinical and MRI impacts]	1999	A6 – Publikationstyp
193	Vermersch, P., et al.	Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial	2014	A7 – Studienstatus
194	Vermersch, P., et al.	Quality of life in multiple sclerosis: Influence of interferon- β 1 a (Avonex®) treatment	2002	A7 – Studienstatus
195	Vermersch, P., et al.	Interferon beta1a (Avonex) treatment in multiple sclerosis: similarity of effect on progression of disability in patients with mild and moderate disability	2002	A7 – Studienstatus
196	Vollmer, T.L., et al.	A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis	2014	A7 – Studienstatus
197	Ytterberg, C., et al.	Combination therapy with interferon-beta and glatiramer acetate in multiple sclerosis	2007	A2 – Behandlung
198	Zephir, H., et al.	Multiple sclerosis and depression: Influence of interferon β therapy	2003	A1 – Patientenpopulation

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

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

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov					
1	Nct02201849	A Study of ALKS 8700, a Monomethyl Fumarate (MMF) Molecule, in Healthy Adults	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201849	A1 – Patientenpopulation
2	Nct02634307	A Study of ALKS 8700 in Adults With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS) EVOLVE-MS-1	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634307	A5 – Studiendesign; A3 – Vergleichstherapie
3	Nct03093324	A Tolerability Study of ALKS 8700 in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) EVOLVE-MS-2	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093324	A6 – Studiendauer; A3 – Vergleichstherapie
4	Nct03535298	Determining the Effectiveness of earLy Intensive Versus Escalation Approaches for RRMS	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535298	A8 – Studienstatus
5	Nct03500328	Traditional Versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis Trial	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500328	A8 – Studienstatus

EU-CTR					
1	2017-001294-16	A Phase 3 Study in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis to Evaluate the Tolerability of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001294-16	A3 – Vergleichstherapie; A5 – Studiendesign
2	2015-005160-41	A Phase 3 Open Label Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of ALKS 8700 in Adults with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005160-41	A3 – Vergleichstherapie; A6 – Studiendauer
ICTRP					
1	Euctr2015-005160-41-PI	an Open Label Study of ALKS 8700 in Adults with Multiple Sclerosis	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005160-41	A5 – Studiendesign; A3 – Vergleichstherapie
2	Nct02201849	A Study of ALKS 8700, a Monomethyl Fumarate (MMF) Molecule, in Healthy Adults	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02201849	A1 – Patientenpopulation
3	Nct02634307	A Study of ALKS 8700 in Adults With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS) EVOLVE-MS-1	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02634307	A5 – Studiendesign; A3 – Vergleichstherapie
4	Nct03093324	A Tolerability Study of ALKS 8700 in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) EVOLVE-MS-2	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03093324	A6 – Studiendauer; A3 – Vergleichstherapie
5	Nct04948606	Exploring Diroximel Fumarate Real-world Experience in Canada and Israel	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04948606	A8 – Studienstatus
6	Nct04746976	Study of Diroximel Fumarate in the Real-World Setting	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04746976	A8 – Studienstatus

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**Suche nach weiteren Untersuchungen für (zu bewertendes Arzneimittel)**

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov					
1	Nct02201849	A Study of ALKS 8700, a Monomethyl Fumarate (MMF) Molecule, in Healthy Adults	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201849	A1 – Patientenpopulation
2	Nct02634307	A Study of ALKS 8700 in Adults With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS) EVOLVE-MS-1	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634307	eingeschlossen
3	Nct03093324	A Tolerability Study of ALKS 8700 in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) EVOLVE-MS-2	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093324	A6 – Studiendauer
4	Nct03535298	Determining the Effectiveness of early Intensive Versus Escalation Approaches for RRMS	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535298	A8 – Studienstatus
5	Nct03500328	Traditional Versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis Trial	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500328	A8 – Studienstatus
EU-CTR					
1	2017-001294-16	A Phase 3 Study in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis to Evaluate the Tolerability of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001294-16	A6 – Studiendauer
2	2015-005160-41	A Phase 3 Open Label Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of ALKS 8700 in Adults with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005160-41	eingeschlossen

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

ICTRP					
1	Euctr2015-005160-41-P1	an Open Label Study of ALKS 8700 in Adults with Multiple Sclerosis	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005160-41	eingeschlossen
2	Nct02201849	A Study of ALKS 8700, a Monomethyl Fumarate (MMF) Molecule, in Healthy Adults	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02201849	A1 – Patientenpopulation
3	Nct02634307	A Study of ALKS 8700 in Adults With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS) EVOLVE-MS-1	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02634307	eingeschlossen
4	Nct03093324	A Tolerability Study of ALKS 8700 in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) EVOLVE-MS-2	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03093324	A6 – Studiendauer
5	Nct04948606	Exploring Diroximel Fumarate Real-world Experience in Canada and Israel	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04948606	A8 – Studienstatus
6	Nct04746976	Study of Diroximel Fumarate in the Real-World Setting	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04746976	A8 – Studienstatus

Suche nach weiteren Untersuchungen (zVT für einen gematchten indirekten Vergleich)

Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
clinicaltrials.gov					
1	Nct02236624	Aerobic Exercise and Flu-like Symptoms Following Interferon Beta 1a Injections in Patients With Multiple Sclerosis?	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02236624	A2 – Behandlung
2	Nct00242268	A Safety Study of Combination Treatment With Avonex and Zocor in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242268	A7 – Studienstatus
3	Nct00288626	High-Dose Immunosuppression and Autologous Transplantation for Multiple Sclerosis (HALT MS) Study	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288626	A2 – Behandlung
4	Nct00313976	Study to Compare Double-dose Betaferon to the Approved Dose, for Patients With Early Secondary Progressive		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313976	A2 – Behandlung

		Multiple Sclerosis (SPMS)			
5	Nct00185211	BENEFIT Study (Betaferon® Betaseron® in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment) and BENEFIT Follow-up Study	2002	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00185211	A2 – Behandlung
6	Nct00893217	BEYOND Pilot Study	2002	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00893217	A2 – Behandlung
7	Nct00206648	An Efficacy and Safety Comparison Study of Two Marketed Drugs in Patients With Relapsing-remitting MS	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00206648	A7 – Studienstatus
8	Nct00099502	BEYOND: Betaferon/Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose in Multiple Sclerosis (MS) Patients	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099502	A2 – Behandlung
9	Nct00235989	Extension of Prior Study Evaluating Safety and Tolerability of Two Doses of Betaseron® to Treat Relapsing-remitting Multiple Sclerosis	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00235989	A2 – Behandlung
10	Nct00317941	Safety Study in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Receiving Betaferon or Rebif	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317941	A5 – Studiendauer
11	Nct00370071	Open Label Study to Evaluate Effect, Safety and Tolerability of Betaferon Standard Dose of 250µg in Patients of Chinese Origin With Multiple Sclerosis	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00370071	A2 – Behandlung
12	Nct00459667	BEYOND Follow-up: Betaferon®/Betaseron® Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459667	A2 – Behandlung
13	Nct00780455	Rehabilitation Study in MS Patients	2008	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780455	A2 – Behandlung

14	Nct01031199	Evaluation of the Positron Emission Tomography (PET) Tracer ZK 6032924 in Patients With Multiple Sclerosis Compared to Healthy Volunteers	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031199	A2 – Behandlung
15	Nct01795872	Follow-up Study After 11 Years of Patients Who Were Included in the BENEFIT Trial (304747) With a First Demyelinating Event Suggestive of Multiple Sclerosis	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795872	A2 – Behandlung
16	Nct02727907	Study of Efficacy and Safety of Drugs BCD-033 and Rebif for Treatment of Patients With Multiple Sclerosis	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727907	A7 – Studienstatus
17	Nct02744222	Comparative Clinical Trial to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerance of BCD-054 and Avonex® for Treatment of Patients With Relapsing-relapsing Multiple Sclerosis	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744222	A7 – Studienstatus
18	Nct00534261	Does Quality of Life Improve in Multiple Sclerosis Patients Treated With Interferon Beta-1a?	1999	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534261	A7 – Studienstatus
19	Nct00915460	Open-Label Safety Extension Study of Avonex	1999	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915460	A5 – Studiendauer
20	Nct00913666	Pharmacodynamic Study to Better Understand the Therapeutic Response and Immunomodulatory Effects of Avonex in Multiple Sclerosis (MS) Patients and Healthy Volunteers	2002	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913666	A5 – Studiendauer
21	Nct00168766	Avonex (Interferon-beta-1a) and Avonex Plus Methylprednisolone for the Treatment of Relapsing-relapsing MS	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168766	A7 – Studienstatus
22	Nct00493116	Is IFN-beta Treatment in MS Useful After a Washout Period in Patients With Neutralizing Antibodies to Interferon Beta	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493116	A7 – Studienstatus
23	Nct00492466	Investigating if Interferon-Beta Can be Used in Patients With MS After They Have Developed Neutralizing Antibodies	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492466	A2 – Behandlung
24	Nct00112034	AVONEX® Combination	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112034	A2 – Behandlung

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

		Trial – „ACT“		ials.gov/show/NCT00112034	
25	Nct00912860	Immunogenicity and Safety Study of Serum-Free Avonex	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00912860	A7 – Studienstatus
26	Nct00913250	A Bioequivalence Study of Serum Free Avonex and Serum Containing Avonex in Healthy Volunteers	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913250	A1 – Patientenpopulation
27	Nct00493077	Safety of Avonex Treatment in Multiple Sclerosis Patients With Neutralizing Antibodies to Interferon Beta Therapy	2004	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493077	A7 – Studienstatus
28	Nct00915577	Patient Satisfaction Study of Single-Use Autoinjector for the Delivery of Pre-Filled Avonex Syringe	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915577	A5 – Studiendauer
29	Nct00492765	Simvastatin as an Add-on Treatment to Interferon-beta-1a for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492765	A7 – Studienstatus
30	Nct00574041	How Side Effects of Avonex Are Affected by Gradually Increasing to Full Dose vs Starting at Full Dose	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574041	A5 – Studiendauer
31	Nct00771043	A Proof-of-Concept Study to Correlate Retinal Nerve Fiber Layer Changes in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Natalizumab or Interferon Beta 1-a	2008	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00771043	A5 – Studiendauer
32	Nct00784836	Immunogenicity and Safety of Subcutaneously-administered Avonex (Interferon Beta-1a) in Multiple Sclerosis (MS) Patients	2008	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784836	A5 – Studiendauer
33	Nct00906399	Efficacy and Safety Study of Peginterferon Beta-1a in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00906399	A7 – Studienstatus
34	Nct00828204	Evaluate the Safe and Effective Use of the Avonex® Single-Use Autoinjector in Multiple Sclerosis Subjects	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828204	A5 – Studiendauer

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

35	Nct01181115	Avonex Safety and Tolerability in Chinese Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (MS)	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181115	A5 – Studiendauer
36	Nct01156311	BG00012 Phase 2 Combination Study in Participants With Multiple Sclerosis	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156311	A2 – Behandlung
37	Nct01332019	Long-Term Safety and Efficacy Study of Peginterferon Beta-1a	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332019	A7 – Studienstatus
38	Nct01556685	MATRIX: Measuring Neutralizing Antibodies in the Patients Treated With Interferon Beta 1a IM, in Mexico and Colombia	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556685	A3 – Endpunkte
39	Nct01500408	Demonstrate the Bioequivalence of Interferon Beta-1a (INFB) Manufactured by Two Different Processes in Healthy Volunteers	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500408	A1 – Patientenpopulation
40	Nct01610310	Peginterferon Beta-1a (BIIB017) Autoinjector Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610310	A1 – Patientenpopulation
41	Nct01864148	Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB033 in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis When Used Concurrently With Avonex	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864148	A1 – Patientenpopulation
42	Nct01939002	Characterize Flu-like Symptoms in Relapsing Multiple Sclerosis Patients Transitioning From Non-Pegylated Interferon Beta (IFN-β) Therapies to Peginterferon Beta-1a (BIIB017)	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939002	A2 – Behandlung
43	Nct02283853	Phase 3 Efficacy and Safety Study of BG00012 in Pediatric Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283853	A1 – Patientenpopulation

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

44	Nct02234869	Transition to Peginterferon Beta-1a (BIIB017) From Subcutaneous Interferon Therapy	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234869	A7 – Studienstatus
45	Nct02269930	Study to Evaluate the Pharmacokinetic Profiles of BIIB017 (Peginterferon Beta-1a) and Rebif® (Interferon Beta-1a) in Healthy Volunteers	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269930	A1 – Patientenpopulation
46	Nct02241785	Natalizumab as an Efficacy Switch in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis After Failure on Other Therapies	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02241785	A2 – Behandlung
47	Nct02587065	Plegridy Satisfaction Study in Participants	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587065	A5 – Studiendauer
48	Nct02568111	Brimonidine Tartrate for the Treatment of Injection Related Erythema	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568111	A1 – Patientenpopulation
49	Nct03177083	Evaluate Safety/Tolerability in Portuguese Participants With RRMS Transitioning From Current Therapy	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177083	A7 – Studienstatus
50	Nct03091569	Effects of Vitamin K on Redness Associated With Injection Site Reactions in Participants Treated With Plegridy	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03091569	A2 – Behandlung
51	Nct03870763	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dimethyl Fumarate (Tecfidera) and Peginterferon Beta-1a (Plegridy) for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Pediatric Participants	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03870763	A1 – Patientenpopulation
52	Nct03958877	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BIIB017 (Peginterferon Beta-1a) in Pediatric Participants for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03958877	A1 – Patientenpopulation
53	Nct04079088	Study to Evaluate Oral BIIB061 Added to Interferon-beta1 (IFN-β1) or Glatiramer Acetate in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS)	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04079088	A2 – Behandlung
54	Nct01064401	Efficacy and Safety of BIIB019 (Daclizumab High Yield Process) Versus Interferon β 1a in Participants With Relapsing-	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064401	A7 – Studienstatus

		Relapsing Multiple Sclerosis			
55	Nct01797965	Long-Term Extension Study in Participants With Multiple Sclerosis Who Have Completed Study 205MS301 (NCT01064401) to Evaluate the Safety and Efficacy of BIIB019	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797965	A2 – Behandlung
56	Nct00030966	Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination With Avonex in the Treatment of Multiple Sclerosis	2002	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030966	A7 – Studienstatus
57	Nct00306592	Natalizumab Re-Initiation of Dosing	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00306592	A2 – Behandlung
58	Nct01058005	Study Evaluating Rebif, Copaxone, and Tysabri for Active Multiple Sclerosis	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058005	A7 – Studienstatus
59	Nct01071083	Treatment Interruption of Natalizumab	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071083	A5 – Studiendauer
60	Nct00618527	Combination Therapy Using Cellcept and Rebif in RRMS	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618527	A7 – Studienstatus
61	Nct01834586	Anesthetic Topical Adhesive (Synera™) to Reduce Injection Pain With Subcutaneous Multiple Sclerosis Medications	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834586	A2 – Behandlung
62	Nct02490943	A Pilot Study of Warm and Cold Compress to Reduce Injection Site Erythema Due to Peginterferon-beta-1a in MS	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02490943	A2 – Behandlung
63	Nct00986960	Effect of Adrenocorticotropin Injection With Weekly Interferon Beta in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS)	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00986960	A7 – Studienstatus
64	Nct01073813	Neuroprotection and Repair in Optic Neuritis	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01073813	A1 – Patientenpopulation

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

65	Nct01049451	Pulse ACTH vs. MP for MS	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01049451	A2 – Behandlung
66	Nct01641120	Assessing Tolerability of Avonex Intramuscular Injections	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641120	A3 – Endpunkte
67	Nct00146068	EARLY IFNB-1a and Simvastatin Combination Therapy in Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis	2004	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00146068	A1 – Patientenpopulation
68	Nct02047734	Efficacy and Safety Study of Ozanimod in Relapsing Multiple Sclerosis	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047734	A1 – Patientenpopulation
69	Nct02294058	Study of Ozanimod (RPC1063) in Relapsing Multiple Sclerosis (MS)	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294058	A1 – Patientenpopulation
70	Nct05028634	Safety Study to Evaluate Immune Response of Vaccines in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis Who Receive Ozanimod Compared to Non-Pegylated Interferon (IFN)- β or No Disease Modifying Therapy	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05028634	A2 – Behandlung
71	Nct00179478	Long Term Study of Avonex Therapy Following a First Attack of Multiple Sclerosis	2001	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00179478	A1 – Patientenpopulation
72	Nct01005095	The Effects of Interferon Beta Combined With Vitamin D on Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005095	A2 – Behandlung
73	Nct01465087	Nanotechnology for Detection of Multiple Sclerosis Compared to Autoimmune and Neurological Diseases by Exhaled Samples	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465087	A2 – Behandlung
74	Nct00223301	Safety Study of Combination Therapy With Intramuscular Avonex and Oral Cellcept in Patients With Multiple Sclerosis	2004	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00223301	A1 – Patientenpopulation
75	Nct00324506	Safety and Efficacy of Cellcept and Avonex as Combination Treatment in Multiple Sclerosis	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324506	A2 – Behandlung
76	Nct00623415	Flupirtine as Oral Treatment in Multiple Sclerosis	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623415	A2 – Behandlung
77	Nct00616187	Atorvastatin in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616187	A2 – Behandlung

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

78	Nct01647880	MODification of Visual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study)	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647880	A7 – Studienstatus
79	Nct02280876	Efficacy Study of Andrographis Paniculata Purified Standardized Extract (ApE) in Patients With Multiple Sclerosis (MS)	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280876	A7 – Studienstatus
80	Nct03535298	Determining the Effectiveness of early Intensive Versus Escalation Approaches for RRMS	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535298	A7 – Studienstatus
81	Nct01122056	Effect of Aerobic Exercise on Side Effects of Disease Modifying Therapy With Subcutaneous Interferon-b1b in Patients With Multiple Sclerosis	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01122056	A2 – Behandlung
82	Nct01333358	Evaluating Alemtuzumab as a Treatment in Stabilizing Neurocognitive Function In Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333358	A7 – Studienstatus
83	Nct01842191	Efficacy of Fish Oil in Multiple Sclerosis	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842191	A2 – Behandlung
84	Nct01714089	Proof of Concept Study Evaluating RNS60 in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01714089	A7 – Studienstatus
85	Nct03283397	A Phase IIIb, Multicenter, International Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of EK-12 in Patients With RRMS	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283397	A7 – Studienstatus
86	Nct00001934	Zenapax to Treat Multiple Sclerosis	1999	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001934	A2 – Behandlung
87	Nct00342134	Immunological Mechanisms of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis	2002	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00342134	A2 – Behandlung

88	Nct00917839	The Neuroprotective Effect of Lamotrigine and Interferon Beta 1a in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00917839	A7 – Studienstatus
89	Nct00676715	A Study of the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2008	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676715	A5 – Studiendauer
90	Nct00050778	A Phase II Study Comparing Low- and High-Dose Alemtuzumab and High-Dose Rebif® in Patients With Early, Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2002	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050778	A7 – Studienstatus
91	Nct00548405	Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study Two	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548405	A7 – Studienstatus
92	Nct00530348	Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study One	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530348	A7 – Studienstatus
93	Nct00930553	An Extension Protocol for Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00930553	A2 – Behandlung
94	Nct03368664	A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Tolerability of Alemtuzumab in Pediatric Patients With RRMS With Disease Activity on Prior DMT	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368664	A1 – Patientenpopulation
95	Nct01772199	Study to Assess Whether GSK239512 Can Remyelinate Lesions in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772199	A7 – Studienstatus
96	Nct01701856	Natalizumab De-escalation to Interferon-beta-1b in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701856	A2 – Behandlung
97	Nct01144052	Natalizumab De-escalation With Interferon Beta-1b	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01144052	A2 – Behandlung
98	Nct02665221	Single Center, Open Label, Study of Preparation H on Erythema in Relapsing MS Patients Treated With PLEGRIDY	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665221	A2 – Behandlung
99	Nct03424733	Evaluating the Use of Prednisone to Decrease Pegylated Interferon Beta-1a	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424733	A5 – Studiendauer

		Side Effects			
100	Nct00360906	Omega-3 Fatty Acid Treatment in Multiple Sclerosis	2004	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360906	A7 – Studienstatus
101	Nct02937285	National Multicenter, Controlled, Single-blind Study With Two Parallel Groups Evaluating the Safety and Efficacy of Sequential Treatment With Mitoxantrone and Interferon Versus Interferon Alone in Patients With Strong Risk of Progression in the Initial Phase of Multiple Sclerosis	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02937285	A7 – Studienstatus
102	Nct00219908	Evaluation of a New Therapeutic Strategy in Early and Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	1999	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00219908	A7 – Studienstatus
103	Nct00151801	Safety and Tolerability of Interferon-Beta-1a and Estroprogestins Association in MS Patients	2002	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151801	A7 – Studienstatus
104	Nct00270816	Interferon β -1b Treatment by Cyclical Administration	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00270816	A2 – Behandlung
105	Nct01464905	Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of NU100 in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464905	A2 – Behandlung
106	Nct00202995	Randomized Study Designed to Look at Disease Progression Using 2 Currently FDA Approved Drugs for the Treatment of RRMS	2004	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202995	A7 – Studienstatus
107	Nct00605215	BRAVO Study: Laquinimod Double Blind Placebo Controlled Study in RRMS Patients With a Rater Blinded Reference Arm of Interferon β -1a (Avonex®)	2008	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00605215	A7 – Studienstatus

108	Nct01404117	A Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study Assessing the Safety and Tolerability	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404117	A7 – Studienstatus
109	Nct01975298	A Study to Evaluate 2 Doses Of Oral Administration Of Laquinimod Compared to Interferon β -1a Administered by Injection in Participants With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975298	A7 – Studienstatus
110	Nct00037115	Induction Therapy With a Single High Dose Bolus of Intravenous Methotrexate With Leucovorin Rescue, Prior to Initiation of AVONEX® Treatment, in Patients Presenting With a First Acute Demyelinating Event	2002	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037115	A7 – Studienstatus
111	Nct00037102	Combination Therapy With Avonex and BiMonthly High Dose Intravenous Methotrexate in Multiple Sclerosis	2001	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037102	A7 – Studienstatus
112	Nct00217295	A Safety Study of Combination Treatment With Avonex and Placebo-Controlled Dosing of Topamax in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2004	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217295	A7 – Studienstatus
113	Nct01717664	Proof of Concept Study of RHB-104 as Add-On Therapy to Interferon Beta-1a in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717664	A2 – Behandlung
114	Nct00298662	Combination Therapy of Betaseron-Prograf in Multiple Sclerosis	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00298662	A2 – Behandlung
115	Nct01863069	Avonex®: Safety, Blood Levels and Effects	2001	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863069	A1 – Patientenpopulation
116	Nct00211887	Combination Therapy in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (MS)CombiRx	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00211887	A7 – Studienstatus

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

117	Nct01171209	REsPonse to Interferon-Alpha in InterfeRon- β Neutralizing Antibody Positive Multiple Sclerosis Patients	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171209	A5 – Studiendauer
118	Nct00176592	Phase IV Study, Betaseron Versus Copaxone for Relapsing Remitting or CIS Forms of MS Using Triple Dose Gad 3 T MRI	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176592	A2 – Behandlung
119	Nct01982942	Safety, Tolerability and Activity Study of Ibudilast in Subjects With Progressive Multiple Sclerosis	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982942	A1 – Patientenpopulation
120	Nct00367484	Study To Evaluate The Immunogenicity And Safety Of r-hIFN Beta-1a (Rebif®) Using Clone 484-39 In Multiple Sclerosis	2004	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00367484	A3 – Endpunkte
121	Nct01134627	Minocycline as add-on to Interferon Beta-1a IFN Beta-1a (Rebif®) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis RRMS	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134627	A7 – Studienstatus
122	Nct00441103	A Study to Evaluate Rebif® New Formulation (Interferon-beta-1a) in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441103	A5 – Studiendauer
123	Nct00404352	REbif FLEXible Dosing in Early Multiple Sclerosis (MS)	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404352	A1 – Patientenpopulation
124	Nct00619307	Transition to Rebif New Formulation	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619307	A2 – Behandlung
125	Nct00813709	Long-term Follow-Up of Patients Who Participated in Study 27025 (REFLEX)	2008	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813709	A1 – Patientenpopulation
126	Nct01285401	Supplementation of VigantOL® Oil Versus Placebo as Add-on in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Receiving Rebif® Treatment	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285401	A7 – Studienstatus
127	Nct01791244	A Phase 4 Study to Assess the Impact of Patient Support Program on Health Related Quality of Life and Adherence in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Administered Rebif® With the RebiSmart™ Device	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01791244	A7 – Studienstatus
128	Nct02064816	A Study of Rebif® in Subjects	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064816	A5 – Studiendauer

		With Relapsing Multiple Sclerosis		ials.gov/show/NCT02064816	
129	Nct03387046	A Pilot Study in Participants With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RR-MS)	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387046	A2 – Behandlung
130	Nct01142466	A Phase IV Study of Rebif® 44mcg Administered Three Times Per Week by Subcutaneous Injection Compared With no Treatment in the Therapy of Relapsing Multiple Sclerosis After Mitoxantrone	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142466	A7 – Studienstatus
131	Nct02254304	Effectiveness of Rebif® in Clinically Isolated Syndrome and Relapsing Multiple Sclerosis Using RebiSmart™	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254304	A7 – Studienstatus
132	Nct01201343	Evaluation of Emotional Disorders During Treatment by Interferon Beta in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Patients	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201343	A3 – Endpunkte
133	Nct01198132	A Multicentre Study of the Efficacy and Safety of Supplementary Treatment With Cholecalciferol in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Subcutaneous Interferon Beta-1a 44 µg 3 Times Weekly	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198132	A7 – Studienstatus
134	Nct01514370	Dietary Supplement of Curcumin in Subjects With Active Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Subcutaneous Interferon Beta 1a	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01514370	A7 – Studienstatus
135	Nct02377323	Real-Life Outcomes of Multiple Sclerosis Treatment With Rebif	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377323	A3 – Endpunkte
136	Nct02364986	Immune- and miRNA-response to Recombinant Interferon Beta in Healthy Volunteers and Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364986	A1 – Patientenpopulation

137	Nct00340834	Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00340834	A7 – Studienstatus
138	Nct02474134	Comparison Study of PF530 and Betaferon in Healthy Subjects	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474134	A1 – Patientenpopulation
139	Nct01216072	A 6-month, Randomized, Open-label, Patient Outcomes, Safety and Tolerability Study of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/Day vs. Comparator in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216072	A5 – Studiendauer
140	Nct01317004	Patients With Relapse Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Candidates for MS Therapy Change	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317004	A3 – Endpunkte
141	Nct01333501	Fingolimod Versus Interferon Beta 1b in Cognitive Symptoms	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333501	A2 – Behandlung
142	Nct01534182	Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (EPOC)	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534182	A5 – Studiendauer
143	Nct01623596	Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623596	A3 – Endpunkte
144	Nct01892722	Safety and Efficacy of Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892722	A1 – Patientenpopulation
145	Nct01621269	ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621269	A7 – Studienstatus
146	Nct04926818	Efficacy and Safety of Ofatumumab and Siponimod Compared to Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04926818	A1 – Patientenpopulation
147	Nct04788615	Open Label Randomized Multicenter to Assess Efficacy & Tolerability of Ofatumumab 20mg vs. First Line DMT in RMS	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04788615	A7 – Studienstatus

148	Nct02903537	Tolerogenic Dendritic Cells as a Therapeutic Strategy for the Treatment of Multiple Sclerosis Patients (TOLERVIT-MS)	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903537	A2 – Behandlung
149	Nct04032158	Study of Evobrutinib in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS)	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04032158	A7 – Studienstatus
150	Nct04032171	Study of Evobrutinib in Participants With RMS	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04032171	A7 – Studienstatus
151	Nct00436826	A Phase 2 Study of Cladribine Add-on to Interferon-beta (IFN-beta) Therapy in Multiple Sclerosis (MS) Subjects With Active Disease (ONWARD)	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436826	A7 – Studienstatus
152	Nct00725985	Oral Cladribine in Early Multiple Sclerosis (MS)	2008	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725985	A1 – Patientenpopulation
153	Nct00210301	Combination Therapy (Provigil + Avonex) to Treat Cognitive Problems in MS	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00210301	A7 – Studienstatus
154	Nct01412333	A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01412333	A7 – Studienstatus
155	Nct01247324	A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01247324	A7 – Studienstatus
156	Nct01808885	Safety Study of Olesoxime in Patients With Stable Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Treated With Interferon Beta	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808885	A5 – Studiendauer
157	Nct00489489	Phase II Study of Teriflunomide as Adjunctive Therapy to Interferon-beta in Subjects With Multiple Sclerosis	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489489	A5 – Studiendauer
158	Nct00811395	Long Term Safety of Teriflunomide When Added to Interferon-Beta or Glatiramer Acetate in Patients With Multiple Sclerosis	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811395	A2 – Behandlung

159	Nct00883337	A Study Comparing the Effectiveness and Safety of Teriflunomide and Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883337	A2 – Behandlung
160	Nct01252355	Efficacy and Safety of Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis and Treated With Interferon-beta	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252355	A7 – Studienstatus
161	Nct01403376	Study to Investigate the Immune Response to Influenza Vaccine in Patients With Multiple Sclerosis on Teriflunomide	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403376	A2 – Behandlung
162	Nct00668343	Simvastatin in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Using Avonex Compared to Placebo	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668343	A7 – Studienstatus
163	Nct00101959	Implementation Study of Treatment Optimization Recommendations on Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RR MS) Subjects	2004	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101959	A7 – Studienstatus
164	Nct00472797	Rebif New Formulation (RNF) Quality of Life (QOL) Study	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472797	A5 – Studiendauer
165	Nct00735007	12-week Study to Evaluate RebiSmart™ Suitability for Self Injection in Relapsing Multiple Sclerosis	2008	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735007	A5 – Studiendauer
166	Nct00958009	The Multicenter, Open-label, Single-use Autoinjector Convenience Study	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958009	A5 – Studiendauer
167	Nct01085318	Rebif Advanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Immunology Pilot Trial	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085318	A5 – Studiendauer
168	Nct01034579	The REbif® vs Glatiramer Acetate in Relapsing Multiple Sclerosis Pharmacogenetics Trial	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034579	A2 – Behandlung
169	Nct01036165	A Multicenter, Open-label, RebiSmart™ Autoinjector Ease of Use Study	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036165	A5 – Studiendauer

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

170	Nct02019550	Rebif® Rebidose® Versus Rebiject II® Ease-of-Use	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02019550	A5 – Studiendauer
171	Nct02117050	RESound: Rebif Satisfaction On Discontinuing Oral Dimethyl Fumarate	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117050	A7 – Studienstatus
172	Nct00853762	Atacept in Multiple Sclerosis Extension Study, Phase II	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853762	A2 – Behandlung
173	Nct00078338	Rebif® Versus Copaxone® in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2004	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078338	A7 – Studienstatus
174	Nct00110396	Rebif New Formulation (RNF) in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110396	A3 – Endpunkte
175	Nct00428584	RNF and Betaseron® Tolerability Study	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428584	A3 – Endpunkte
176	Nct00292266	A Study of Rebif® Compared With Avonex® in the Treatment of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (MS)	1999	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292266	A7 – Studienstatus
177	Nct00292253	Tolerability of Rebif® Injection With and Without the Use of Rebiject™Mini in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Subjects	2001	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292253	A5 – Studiendauer
178	Nct00246324	Safety and Efficacy Study of Doxycycline in Combination With Interferon-B-1a to Treat Multiple Sclerosis	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00246324	A5 – Studiendauer
179	Nct01339676	Colecalciferol as an Add-on Treatment to Interferon-beta-1b for Treatment of Multiple Sclerosis (MS)	2008	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339676	A2 – Behandlung
180	Nct01432704	Colecalciferol as an Add-on Treatment to Subcutaneously-Administered Interferon-beta-1b for Treatment of Multiple Sclerosis (MS)	2008	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432704	A2 – Behandlung
181	Nct00344253	Randomized, Controlled Trial to Test the Efficacy of Interferon Beta in the Treatment of Intermediate Uveitis	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344253	A1 – Patientenpopulation

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

182	Nct02391064	Validation of Brief Computerized Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (BCCAMS)	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391064	A2 – Behandlung
183	Nct00942591	Atorvastatin 40 mg in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated With Interferon-Beta-1b	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942591	A2 – Behandlung
184	Nct01111656	Efficacy, Safety and Tolerability of Atorvastatin 40 mg in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated With Interferon-beta-1b	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111656	A2 – Behandlung
185	Nct04821596	Study of the Mechanisms of Action of Cladribine in Multiple Sclerosis	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04821596	A2 – Behandlung
186	Nct01337427	Using Optical Coherence Tomography (OCT) to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337427	A7 – Studienstatus
187	Nct03500328	Traditional Versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis Trial	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500328	A7 – Studienstatus
188	Nct00273364	Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273364	A7 – Studienstatus
189	Nct00501943	Neuroprotection With Riluzole Patients With Early Multiple Sclerosis	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501943	A1 – Patientenpopulation
190	Nct00972062	Herbal Therapy for Subcutaneous Injection Site Reactions in Multiple Sclerosis	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972062	A5 – Studiendauer
191	Nct00137176	EARLY IFNβ-1a and Atorvastatin Combination Therapy of Isolated Clinical Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis	2004	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00137176	A1 – Patientenpopulation
192	Nct00630721	Characterization of Interferon Beta -1b-Induced Tolerizing Effect in Dendritic Cells	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630721	A2 – Behandlung
193	Nct00473213	Optimizing IFN Beta – 1B Dose	1999	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473213	A2 – Behandlung

194	Nct04545372	Aerobic Exercises for Multiple Sclerosis	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545372	A5 – Studiendauer
195	Nct02515695	Phase I BP Interferon (IFN) Beta-001	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02515695	A5 – Studiendauer
196	Nct02517788	Phase I BP Interferon (IFN) Beta-004	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02517788	A5 – Studiendauer

EU-CTR					
1	2014-000728-97	Regulation of the stress-axis by vitamin D3 in subjects with multiple sclerosis, a double-blinded, randomized, placebo-controlled study		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000728-97	A7 – Studienstatus
2	2009-017490-38	Randomized Treatment Interruption of Natalizumab	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017490-38	A5 – Studiendauer
3	2005-003930-16	A Multi-centre, Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study Investigating Simvastatin as an Add-on Treatment to Interferon-beta-1a for the Treatment of Relapsing-Remitting Mu	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003930-16	A7 – Studienstatus
4	2004-004130-14	A multicenter, randomized, rater-blind study to compare the efficacy and safety of natalizumab (300 mg IV every four weeks) with Interferon beta-1a (44 mcg SC three times a week) in subjects with r	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004130-14	A7 – Studienstatus
5	2015-002201-11	Multicenter interventional Phase IV study for the assessment of the effects on patient's satisfaction of Plegridy (pre-filled pen) in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis unsatisfie	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002201-11	A5 – Studiendauer
6	2004-000047-18	An open-label, multicenter extension study to evaluate the safety and tolerability of natalizumab in subjects with multiple sclerosis who have completed studies C-1801, C-1802, or C-1803	2004	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000047-18	A2 – Behandlung

7	2008-003098-42	A Multicenter, Open-Label, Immunogenicity and Safety Study of Avonex® (Interferon Beta-1a) 30 mcg Administered Subcutaneously to Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003098-42	A5 – Studiendauer
8	2009-012500-11	Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Monotherapy, Active-control Study to Determine the Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process (DAC HYP) versus Avonex® (Interferon β	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012500-11	A7 – Studienstatus
9	2009-015556-15	A Multicenter, Randomized, Rater-Blind, Parallel-Group, Active Controlled Study to Evaluate the Benefits of Switching Therapy (Glatiramer Acetate or Interferon β 1a) to Natalizumab in Subjects wit	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015556-15	A7 – Studienstatus
10	2010-024477-39	A Dose-Frequency Blinded, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024477-39	A7 – Studienstatus
11	2008-006333-27	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects with Relapsing Multiple	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006333-27	A7 – Studienstatus
12	2011-006262-40	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB033 in Subjects with Relapsing Forms of	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006262-40	A1 – Patientenpopulation
13	2012-003176-39	A Multicenter, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of BIIB019, Daclizumab High Yield Process (DAC HYP), Monotherapy in Subjects With Multiple Sclerosis Who Hav	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003176-39	A5 – Studiendauer

14	2013-002318-11	Open-Label, Randomized, Multicenter, Multiple-Dose, Active Controlled, Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of BG0012 in Children From 10 to Less Than 18 Years of Age With Relapsing-Remitting	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002318-11	A1 – Patientenpopulation
15	2017-001224-22	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With Optional Open-Label Extension in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB033 as	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001224-22	A7 – Studienstatus
16	2018-003008-38	An Open-Label, Randomized, Multicenter, Active-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BIIB017 in Pediatric Subjects Aged 10 to Less Than 18 Years of	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003008-38	A1 – Patientenpopulation
17	2018-000516-22	A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, 3- Arm, Parallel-Group Study in Pediatric Subjects Aged 10 Through 17 Years to Evaluate the Efficacy and Safety of BG0012 and BIIB017	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000516-22	A1 – Patientenpopulation
18	2015-002159-89	Brimonidine Tartrate for the Treatment of Injection Related Erythema Associated with Subcutaneous Administration of Peginterferon beta-1a	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002159-89	A5 – Studiendauer

19	2016-000434-21	PLENO – Open-label, Randomized, 2-arm, Active Comparator Study to Evaluate Safety and Tolerability in Portuguese Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS) Transitioning from Current	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000434-21	A7 – Studienstatus
20	2009-017003-28	Relationship between IL-6 and TNF- γ , polymorphism and flu-like syndrome development in multiple sclerosis patients treated with Interferon-beta 1a i.m. Open label multicentre study	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017003-28	A3 – Endpunkte
21	2014-002320-27	A Phase 3, multi-center, randomized, Double-Blind, double-dummy, active controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of RPC1063 administered orally to relapsing multiple scl	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002320-27	A1 – Patientenpopulation
22	2011-003570-89	The effect of interferon beta-1a treatment on functional adaptation in Multiple Sclerosis (MS)	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003570-89	A7 – Studienstatus
23	2014-001012-19	Effects of fingolimod on functional brain adaptation and clinical measures in multiple sclerosis	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001012-19	A7 – Studienstatus
24	2016-002180-33	Multiple sclerosis therapy with transdermal myelin peptide stimulation	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002180-33	A7 – Studienstatus
25	2009-016824-29	REsPons på interferon-Alfa hos InterfeRon- β -neutraliserende antistof-positive patienter med multipel sklerose	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016824-29	A7 – Studienstatus

26	2009-015007-97	Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) as measured by Optical Coherence Tomography (OCT) to Depict axonal loss in Early RRMS treated with diffEREnt dosage of subCutaneous IFN bEta 1a	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015007-97	A7 – Studienstatus
27	2005-001281-13	Observational Study of Early Interferon beta 1-a Treatment in High Risk Subjects after CIS (SET Study)	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001281-13	A1 – Patientenpopulation
28	2008-000140-13	A Phase I/II Open-Label study to Assess the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of FP-1201 (Recombinant Human Interferon Beta) in the treatment of patients with Acute Lung Injury and Acute	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000140-13	A1 – Patientenpopulation
29	2004-001286-17	Exploratory trial to evaluate the risk-benefit ratio of the use of mitoxantrone in patients under treatment with high dose interferon-beta-1a for relapsing-remitting or relapsing secondary progresi	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001286-17	A7 – Studienstatus
30	2007-001161-14	A Phase 3 Randomized, Rater-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in treatment Naïve Patients with Rela	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001161-14	A7 – Studienstatus
31	2007-001162-32	A Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patie	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001162-32	A1 – Patientenpopulation
32	2009-010788-18	An Extension Protocol For Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010788-18	A2 – Behandlung
33	2012-003627-	Proof of Mechanism Study to Assess the Potential of	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu	A7 – Studienstatus

	38	GSK239512 to Remyelinate Lesions in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis		u/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003627-38	
34	2007-006338-32	Phase II, multicenter, randomized, parallel-group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy, as measured by brain MRI lesions, and safety of 2 do	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006338-32	A3 – Endpunkte
35	2015-004616-37	An open-label, multicenter, biomarker study to explore the mechanism of action of ocrelizumab and B-cell biology in patients with relapsing multiple sclerosis or primary progressive multiple sclero	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004616-37	A4 – Studiendesign
36	2008-000955-90	Randomized, single-blind, clinical and MRI study for evaluation of safety and efficacy of N-Acetyl Cysteine (NAC) associated with high-dose beta-Interferon in Relapsing-Remitting (RR) multiple scl	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000955-90	A7 – Studienstatus
37	2008-007162-32	Advanced Mri Study on Inflammatory and Degenrative Damage in Multiple Sclerosis	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007162-32	A3 – Endpunkte
38	2016-003587-39	COMBAT-MS (COMparison Between All immunoTherapies for Multiple Sclerosis) A prospective long-term cohort study of safety, efficacy and patient's satisfaction of MS disease modulatory treatments in	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003587-39	A4 – Studiendesign

39	2017-002634-24	MultipleMS – Multiple-omics approach to accelerate personalised medicine in a prospective cohort of newly diagnosed MS and CIS patients	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002634-24	A7 – Studienstatus
40	2012-005450-30	Anti-Biopharmaceutical Immunization: Prediction and analysis of clinical relevance to minimize the risk of immunization in multiple sclerosis patients on interferon-beta treatment	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005450-30	A7 – Studienstatus
41	2005-004289-18	A Multi-centre, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Trial Investigating Minocycline versus placebo as add-on therapy in patients who are on treatment with Interferon-beta-1	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004289-18	A7 – Studienstatus
42	2018-004700-19	A Phase III, Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study of Evobrutinib Compared with an Interferon Beta 1a (Avonex®), in Participants with Relapsin	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004700-19	A7 – Studienstatus
43	2018-004701-11	A Phase III, Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study of Evobrutinib Compared with an Interferon Beta 1a (Avonex®), in Participants with Relapsin	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004701-11	A7 – Studienstatus
44	2013-002351-15	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses of Daily Oral ONO 4641 (0.05 mg and 0.1 mg) versus Interferon-β-1a 30 µg IM Weekl	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002351-15	A7 – Studienstatus

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

45	2013-003126-83	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses of Daily Oral ONO 4641 (0.05 mg and 0.1 mg) versus Interferon- β -1a 30 μ g IM Weekl	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003126-83	A7 – Studienstatus
46	2014-001290-14	Prospective Phase IV Clinical Trial on Effectiveness of Rebif Treatment of CIS and RMS Patients in Romania using Electronic Device RebiSmart™	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001290-14	A4 – Studiendesign
47	2010-020328-23	A three-arm, randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter, phase II study to evaluate the efficacy of Vigantol® oil as add-on therapy in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sc	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020328-23	A7 – Studienstatus
48	2008-000499-25	International, multicenter, single-arm, open-label, 12-week phase IIIb study to evaluate RebiSmart™ suitability for self-injection of Rebif New Formulation (RNF) in multidose cartridges in patient		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000499-25	A5 – Studiendauer
49	2006-003037-32	A two-arm, randomized, double-blind, control group-compared, multicenter, phase IIIb study with monthly MRI and biomarker assessments to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of Rebif® Ne	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003037-32	A3 – Endpunkte
50	2006-005972-42	A randomized, multicenter, two-arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the satisfaction in relapsing Multiple Sclerosis subjects transitioning to Rebif® New Formulation (RNF) from Rebif® (Int	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005972-42	A2 – Behandlung

51	2006-003366-33	A phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety, tolerability and efficacy study of add-on Cladribine tablet therapy with Rebif New Formulation in Multiple Sclerosis S	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003366-33	A7 – Studienstatus
52	2008-004954-34	Double-blind extension of the study 27025 (REFLEX) to obtain long-term follow-up data in patients with clinically definite MS and patients with a first demyelinating event at high risk of convertin	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004954-34	A1 – Patientenpopulation
53	2006-002982-38	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of Rebif New Formulation (44 mcg tiw and 44 mcg ow) in subjects at high risk of converting to Multiple Sclerosis	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002982-38	A1 – Patientenpopulation
54	2007-000381-20	A Phase IIIb, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group, Extension Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Cladribine in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000381-20	A2 – Behandlung
55	2009-015502-19	A multinational, multicenter, single visit, exploratory pharmacogenetic trial and long-term follow-up of the PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Mu	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015502-19	A4 – Studiendesign
56	2009-016087-37	Estudio farmacogenético exploratorio, multinacional, multicéntrico y con una sola toma de muestras de sangre del ensayo REGARD (Rebif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease). A multination	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016087-37	A2 – Behandlung
57	2008-003706-33	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of oral cladribine in subjects with a first clinical event at high risk of converting to MS	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003706-33	A1 – Patientenpopulation

58	2009-013333-24	Multicenter, open-label, 12 weeks Phase IV study to assess adherence to treatment in relapsing multiple sclerosis (RMS) subjects switching from other injectable DMDs using ReBiSmart to self-inje	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013333-24	A5 – Studiendauer
59	2013-004450-21	Multicenter, open-label, 12 weeks, phaseIV pRospective randomized study aimed at evaluating whether sc IFN beta 1a (Rebif®) administered in the morning may affect the severity of Flu-like syndrom	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004450-21	A5 – Studiendauer
60	2006-000606-23	Post-authorization safety study to check the potential association between the safety profile of beta interferon 1a and the body mass index or pharmacodynamics during the titration phase	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000606-23	A4 – Studiendesign
61	2010-024017-31	A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/day in Patients with Relapsing Remitting	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024017-31	A5 – Studiendauer
62	2011-005677-23	A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active controlled study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon β -1a i.m. once weekly	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005677-23	A1 – Patientenpopulation
63	2020-002700-39	A 2-year randomized, 3-arm, double-blind, non-inferiority study comparing the efficacy and safety of ofatumumab and siponimod versus fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis followe	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002700-39	A1 – Patientenpopulation

64	2020-004505-32	An Open-Label, Rater-Blind, Randomized, Multi-Center, Parallel-Arm, Active-Comparator Study to Assess the Efficacy and Tolerability of Ofatumumab 20mg SC monthly vs. First Line DMT-physician's choi	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004505-32	A7 – Studienstatus
65	2006-000704-17	A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000704-17	A7 – Studienstatus
66	2011-001437-16	A 3-year, multi-center study to evaluate optical coherence tomography as an outcome measure in patients with multiple sclerosis	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001437-16	A4 – Studiendesign
67	2012-005086-12	Active-controlled phase IIIb study to investigate the ability of the HAP score to predict responders to Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005086-12	A2 – Behandlung
68	2004-001601-10	MULTICENTRIC, NATIONAL, SINGLE BLIND, CONTROLLED IN PARALLEL GROUP TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF THE SEQUENTIAL COMBINATION OF MITOXANTRONE AND BETA INTERFERON REBIF 44 mcg X 3 TIMES WEEK	2004	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001601-10	A7 – Studienstatus
69	2008-000256-26	An exploratory phase IIa study to evaluate the safety and immunological effects of intravenous interferon β -1a (IFN β -1a, Rebif®) therapy in the induction of tolerance to IFN β in MS patients with neu	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000256-26	A4 – Studiendesign

70	2005-005751-18	A multi-centre randomised study to evaluate the efficacy of Betaferon-interferon-beta-1b (IFNB-1B) 500 mcg therapy in the induction of tolerance to IFNB in MS patients with neutralising antibodies	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005751-18	A3 – Endpunkte
71	2012-002714-40	A Phase 2/3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled (Part a) and Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002714-40	A5 – Studiendauer
72	2018-001292-21	Disease modifying therapies withdrawal in inactive Secondary Progressive Multiple Sclerosis patients older than 50 years	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001292-21	A1 – Patientenpopulation
73	2010-020315-36	A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif®) In Patients With Relapsing Multiple Sc	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020315-36	A7 – Studienstatus
74	2010-020337-99	A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif®) In Patients With Relapsing Multiple Sc	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020337-99	A7 – Studienstatus
75	2009-013695-46	Etude Multicentrique, Randomisee En Double Aveugle Versus Placebo Evaluant L'efficacite D'un Traitement Additionnel Par Cholecalciferol (Vitamine D3) Chez Des Patients Atteints De Sclerose En Plaqu	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013695-46	A7 – Studienstatus

76	2005-001008-37	Analysis of the antibody level against interferon beta before and after increase of dose in MS therapy	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001008-37	A7 – Studienstatus
77	2007-004452-36	A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis using interferon-beta 1a (Rebif®) as an	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004452-36	A2 – Behandlung
78	2008-006226-34	Estudio multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, ciego para el evaluador, que compara la efectividad y seguridad de teriflunomida e interferón beta-1a en pacientes con esclerosis múltiple	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006226-34	A2 – Behandlung
79	2012-003735-32	A 96-weeks, prospective, multicentre, randomised, open label, active-controlled, parallel groups, phase 2b/3 study to compare efficacy and safety of masitinib to first line treatment, in patients w	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003735-32	A7 – Studienstatus
80	2005-001026-89	Phase IV, multicenter, open label, randomized study of Rebif® 44 mcg administered three times per week by subcutaneous injection compared with no treatment in the therapy of relapsing multiple scl	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001026-89	A7 – Studienstatus
81	2004-000337-12	A multicentre, single arm, open-label, phase IV study to evaluate the immunogenicity and safety of subcutaneously administered r-hIFN beta-1a (Rebif) using clone 484-39 in the treatment of subjects	2004	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000337-12	A3 – Endpunkte
82	2004-003799-13	A multicentre, single arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the safety and antigenicity of Rebif® (IFN-beta-1a) in subjects with relapsing forms of multiple sclerosis	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003799-13	A3 – Endpunkte
83	2007-005450-23	Estudio multinacional, multicéntrico, randomizado, de grupos paralelos realizado en	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A7 – Studienstatus

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

		pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (RRMS) para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad		search/search?query=eudract_number:2007-005450-23	
84	2013-002082-19	A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Active-Control (Rater Blinded) Study, to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of 2 Doses of Oral administration of	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002082-19	A3 – Endpunkte
85	2008-008554-23	Neutralizing Antibodies to Interferon beta in patients treated with Rebif New Formulation	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008554-23	A3 – Endpunkte
86	2004-004903-39	A pilot multi-centre randomised controlled trial of sequential treatment with Mitoxantrone and Glatiramer Acetate vs. Interferon Beta-1a in early active relapsing remitting Multiple Sclerosis	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004903-39	A7 – Studienstatus
87	2013-004626-28	Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis?	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004626-28	A3 – Endpunkte
88	2017-005129-18	Multi-centre, randomised, open label pragmatic trial to compare the effectiveness and safety of interferon beta-1a (IFN-beta-1a) weekly i.m. and glatiramer-acetate (GA) in paediatric patients affec		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005129-18	A1 – Patientenpopulation
89	2006-004937-13	multicentree randomized controlled study of azathioprine versus iterferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004937-13	A7 – Studienstatus

90	2004-004403-37	Eine monozentrische, randomisierte, kontrollierte Studie zur Untersuchung von Interferon-beta zur Behandlung der Multiplen-Sklerose (MS)-assoziierten und primären Uveitis intermedia im Vergleich zu	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004403-37	A1 – Patientenpopulation
91	2011-001956-12	Monitoring of MxA mRNA Expression as a Marker of Response to Interferon β Therapy in Patients with Multiple Sclerosis	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001956-12	A3 – Endpunkte
92	2010-023021-38	Switch To Rituximab in MS A phase 2 open label study of Rituximab in MS patients previously treated with self-injectibles using a target based therapy approach	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023021-38	A2 – Behandlung

ICTRP					
1	Nct02377323	Real-Life Outcomes of Multiple Sclerosis Treatment With Rebif	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02377323	A3 – Endpunkte
2	Rpcec00000197	Itolizumab for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2015	https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000197-En	A7 – Studienstatus
3	Isrctn14265371	A trial to determine bexarotene's safety and tolerability and its ability to promote brain repair in patients with multiple sclerosis	2015	https://www.isrctn.com/ISRCTN14265371	A7 – Studienstatus
4	Isrctn16202527	Study to investigate the combination of methylprednisolone and interferon-beta in the treatment of multiple sclerosis	2009	https://www.isrctn.com/ISRCTN16202527	A7 – Studienstatus
5	Eucr2004-001286-17-Pt	Exploratory trial to evaluate the risk-benefit ratio of the use of mitoxantrone in patients under treatment with high dose interferon-beta-1a for relapsing-remitting or relapsing secondary progressive multiple sclerosis with high activity. – Mitoxantrone in high activity multiple sclerosis	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001286-17	A7 – Studienstatus
6	Isrctn82177408	To investigate the ability of the Heidelberg Assay Panel (HAP) score to predict responders to Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis	2013	https://www.isrctn.com/ISRCTN82177408	A2 – Behandlung
7	Isrctn31557558	A pilot multi-centre randomised controlled trial of sequential treatment with Mitoxantrone and Glatiramer Acetate vs Interferon Beta-1a in early active relapsing remitting Multiple Sclerosis	2005	https://www.isrctn.com/ISRCTN31557558	A7 – Studienstatus
8	Eucr2005-003930-16-Se	A Multi-centre, Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study Investigating Simvastatin as an Add-on Treatment to Interferon-beta-1a for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis – SIMCOMBIN	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003930-16	A7 – Studienstatus

9	Nct02236624	Aerobic Exercise and Flu-like Symptoms Following Interferon Beta 1a Injections in Patients With Multiple Sclerosis?	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02236624	A2 – Behandlung
10	Euctr2005-004289-18-Fi	A Multi-centre, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Trial Investigating Minocycline versus placebo as add-on therapy in patients who are on treatment with Interferon-beta-1a 44mcg tiw (Rebif®) for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis – Minocycline as add-on to Interferon-beta-1a (Rebif®) in RRMS (Recycline)	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004289-18	A7 – Studienstatus
11	Euctr2005-001540-23-Se	A Scandinavian, randomized, rater-blinded study of single and double-dose (2x250 mcg e.o.d.) Betaferon in patients with early secondary progressive multiple sclerosis. – BECAUSE – Betaferon in Early SPMS – SCandinavian study on USE of double dose	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001540-23	A1 – Patientenpopulation
12	Euctr2012-005262-35-Be	A long term follow up study to look at the progress of patients with symptoms suggestive of MS who took part in previous studies with Betaferon®/Betaseron®	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005262-35	A1 – Patientenpopulation
13	Euctr2006-000704-17-Gb	A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β-1a (Avonex®) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase – D2302 & amp, E1	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000704-17	A7 – Studienstatus

14	Euctr2011-001437-16-De	A 3 year study to determine if optical coherence tomography can be used to measure disease progression in patients with multiple sclerosis	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001437-16	A4 – Studiendesign
15	Euctr2011-005677-23-Lt	Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005677-23	A1 – Patientenpopulation
16	Euctr2012-005086-12-At	Study to investigate the ability of a blood-derived score to select patients with relapsing multiple sclerosis who benefit from treatment with human immune globulin	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005086-12	A2 – Behandlung
17	Euctr2006-005270-47-Fi	International, multicenter, Phase IIIb study of subcutaneous every-other-day treatment of patients with relapsing multiple sclerosis with (Phase A) double-blind Betaseron/Betaferon 250 µg or 500 µg	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005270-47	A2 – Behandlung
18	Nct00242268	A Safety Study of Combination Treatment With Avonex and Zocor in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00242268	A7 – Studienstatus
19	Euctr2007-000503-15-It	Experimental clinical open study, randomized, experimental group vs control group, for the evaluation of tolerability and the effects on magnetic resonance parameters and cognitive functions of memantine in patients at early stage of relapsing- remitting multiple sclerosis treated with interferon-beta. – NEMESI-MS Neuroprotection by Memantine at Early Stage In Multiple Sclerosis	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000503-15	A7 – Studienstatus
20	Nct00099502	BEYOND: Betaferon/Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose in Multiple Sclerosis (MS) Patients	2004	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00099502	A2 – Behandlung

21	Nct00235989	Extension of Prior Study Evaluating Safety and Tolerability of Two Doses of Betaseron® to Treat Relapsing-remitting Multiple Sclerosis	2005	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00235989	A2 – Behandlung
22	Nct00206648	An Efficacy and Safety Comparison Study of Two Marketed Drugs in Patients With Relapsing-remitting MS	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00206648	A7 – Studienstatus
23	Nct00206635	Betaseron 16-Year Long-Term Follow-Up (LTF) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00206635	A2 – Behandlung
24	Nct00185211	BENEFIT Study (Betaferon® / Betaseron® in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment) and BENEFIT Follow-up Study	2005	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00185211	A2 – Behandlung
25	Nct00370071	Open Label Study to Evaluate Effect, Safety and Tolerability of Betaferon Standard Dose of 250µg in Patients of Chinese Origin With Multiple Sclerosis	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00370071	A2 – Behandlung
26	Nct00317941	Safety Study in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Receiving Betaferon or Rebif	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00317941	A5 – Studiendauer
27	Nct00544037	BENEFIT Extension Study	2007	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00544037	A4 – Studiendesign
28	Nct00787657	Observational Study to Analyse the Impact of Nurse Support and Disease Related Factors on Long- Term Adherence to Betaferon Treatment	2008	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00787657	A2 – Behandlung
29	Nct01031459	Telephone Interview of Patients That Participated in the the Pivotal Betaferon MS Trial	2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01031459	A4 – Studiendesign
30	Nct00963833	Study Evaluating Betaferons Safety and Tolerability In Pediatric Patients With Multiple Sclerosis	2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00963833	A5 – Studiendauer
31	Nct00928967	Open, Multicentric, Prospective, Quality of Life Study in Multiple Sclerosis Patients	2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00928967	A5 – Studiendauer

32	Nct00902135	Injection Management With Betaferon: Influence on Adherence, Patients Satisfaction and Health Related Outcomes (BETAPATH)	2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00902135	A5 – Studiendauer
33	Nct00893217	BEYOND Pilot Study	2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00893217	A2 – Behandlung
34	Nct00882453	Physical Activity and Fatigue in Early Multiple Sclerosis (MS)	2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00882453	A5 – Studiendauer
35	Nct01235455	Portuguese Observational Survey to Assess Drug Adherence in Patients With Multiple Sclerosis After Conversion to Betaferon by Using Elements of the BetaPlus Program – Nurse Support, Auto-injectors	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01235455	A5 – Studiendauer
36	Nct01233245	BetaPlus Survey – Observational Study to Assess Drug Adherence in Patients With Multiple Sclerosis After Conversion to Betaferon® by Using Elements of the BetaPlus Program	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01233245	A2 – Behandlung
37	Nct01184833	Evaluation of Risk Factors for Early Termination of Injection Treatment With Betaferon in Patients Suffering From Multiple Sclerosis	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01184833	A4 – Studiendesign
38	Nct01076595	Prospective, Multicenter Non Interventional Study to Evaluate Adherence to Betaferon Over a 2 Years Period	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01076595	A2 – Behandlung
39	Nct01071694	QOLBET Quality Of Life in Patients With Early Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated With BETAferon® in Korea	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01071694	A2 – Behandlung
40	Nct01491100	Noninterventional Study Assessing Cognitive Function and Physical Activity in People With Multiple Sclerosis	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01491100	A1 – Patientenpopulation
41	Nct01436838	China Betaferon Adherence, Coping and Nurse Support Study	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01436838	A1 – Patientenpopulation

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

42	Nct01414816	Betaferon® Regulatory Post-Marketing Surveillance	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01414816	A2 – Behandlung
43	Nct01354665	Depression and Fatigue in MS Patients Treated With Betaferon	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01354665	A1 – Patientenpopulation
44	Nct01766063	Investigating the Relationship Between Sleep, Quality of Life, Other Disorders and Therapies in MS Patients on Betaferon	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01766063	A2 – Behandlung
45	Nct01706055	Assessment of Strategies for the Management of Flu-like Symptoms in MS Patients Commencing Treatment With Betaferon (INFLUENCE)	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01706055	A1 – Patientenpopulation
46	Nct02247310	BETA EVAL Global – The New BETACONNECT Auto-injector : Adherence and EVALuation of Multiple Sclerosis Patients Treated With Betaferon	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02247310	A2 – Behandlung
47	Nct02121444	BAY86-5046 (Betaseron), Non Interventional Studies	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02121444	A5 – Studiendauer
48	Nct02486640	Evaluation of Potential Predictors of Adherence by Investigating a Representative Cohort of Multiple Sclerosis (MS) Patients in Germany Treated With Betaferon	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02486640	A2 – Behandlung
49	Nct02749396	EPID Multiple Sclerosis Pregnancy Study	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02749396	A4 – Studiendesign
50	Drks00007379	BETA EVAL – The New BETACONNECT® Auto-injector: Adherence and EVALuation of MS Patients Treated With Betaferon®	2016	http://www.drks.de/DRKS00007379	A2 – Behandlung
51	Nct02652091	Impact of the BETACONNECT Auto-injector on BETASERON Therapy Adherence and Patient Satisfaction	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02652091	A1 – Patientenpopulation
52	Nct03134573	Medication Usage and Patient Reported Outcomes Evaluation Via myBETAapp in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Betaferon: a Pilot Study	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03134573	A1 – Patientenpopulation

53	Nct03577977	Betaferon Use in Children and Adolescents With Multiple Sclerosis	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03577977	A2 – Behandlung
54	Nct03408093	Study of Betaferon Adherence in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Interferon Beta-1b	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03408093	A1 – Patientenpopulation
55	Nct04356339	US PROMyBETAapp2.0: A Study to Learn More About the Medication Usage and Patient Reported Outcomes Via the myBETAapp in Medical Care of Patients With Multiple Sclerosis Treated With BETASERON Using BETACONNECT Autoinjector	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04356339	A2 – Behandlung
56	Euctr2017-001176-31-Gb	BENEFIT 15 long-term follow-up study of the BENEFIT and BENEFIT follow-up studie	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001176-31	A1 – Patientenpopulation
57	Euctr2017-001176-31-Hu	A long term follow up study to look at the progress of patients with	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001176-31	A2 – Behandlung
58	Euctr2011-004787-30-De	Modification of the visual outcome after optic neuritis in CIS or MS by Gilenya®	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004787-30	A1 – Patientenpopulation
59	Nct02727907	Study of Efficacy and Safety of Drugs BCD-033 and Rebif for Treatment of Patients With Multiple Sclerosis	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02727907	A7 – Studienstatus
60	Nct02744222	Comparative Clinical Trial to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerance of BCD-054 and Avonex® for Treatment of Patients With Remitting-relapsing Multiple Sclerosis	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02744222	A7 – Studienstatus

61	Nct00784836	Immunogenicity and Safety of Subcutaneously-administered Avonex (Interferon Beta-1a) in Multiple Sclerosis (MS) Patients	2008	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00784836	A5 – Studiendauer
62	Nct00828204	Evaluate the Safe and Effective Use of the Avonex® Single-Use Autoinjector in Multiple Sclerosis Subjects	2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00828204	A2 – Behandlung
63	Nct01071083	Treatment Interruption of Natalizumab	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01071083	A5 – Studiendauer
64	Nct01058005	Study Evaluating Rebif, Copaxone, and Tysabri for Active Multiple Sclerosis	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01058005	A7 – Studienstatus
65	Nct01272128	Avonex-evaluation of Quality of Life and Convenience in Belgian Participants – The AVAIL Study	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01272128	A4 – Studiendesign
66	Nct01939002	Characterize Flu-like Symptoms in Relapsing Multiple Sclerosis Patients Transitioning From Non-Pegylated Interferon Beta (IFN-β) Therapies to Peginterferon Beta-1a (BIIB017)	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01939002	A2 – Behandlung
67	Nct01911767	Biogen Multiple Sclerosis Pregnancy Exposure Registry	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01911767	A4 – Studiendesign
68	Nct02230969	Plegridy Observational Program	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02230969	A4 – Studiendesign
69	Nct02076841	Tolerability and Quality of Life Study in Participants Who Switched to Avonex Pen	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02076841	A4 – Studiendesign
70	Nct02587065	Plegridy Satisfaction Study in Participants	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02587065	A5 – Studiendauer
71	Nct03347370	A Post-Authorization Safety Study of Interferon Beta Therapy in Participants With Multiple Sclerosis	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03347370	A4 – Studiendesign
72	Nct03091569	Effects of Vitamin K on Redness Associated With Injection Site Reactions in Participants Treated With Plegridy	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03091569	A2 – Behandlung
73	Nct03177083	Evaluate Safety/Tolerability in Portuguese Participants With RRMS Transitioning From	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03177083	A7 – Studienstatus

		Current Therapy			
74	Nct04079088	Study to Evaluate Oral BIIB061 Added to Interferon-beta1 (IFN-β1) or Glatiramer Acetate in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS)	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04079088	A2 – Behandlung
75	Nct03958877	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BIIB017 (Peginterferon Beta-1a) in Pediatric Participants for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03958877	A1 – Patientenpopulation
76	Nct03870763	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dimethyl Fumarate (Tecfidera) and Peginterferon Beta-1a (Plegridy) for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Pediatric Participants	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03870763	A1 – Patientenpopulation
77	Nct04655222	Study to Investigate Pregnancy Outcomes in Female Participants Exposed to Subcutaneous (SC) Peginterferon Beta-1a and Intramuscular (IM) Interferon Beta-1a Reported in a German Participant Support Program	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04655222	A4 – Studiendesign
78	Per-080-09	A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, PLACEBO-CONTROLLED, STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PEGYLATED INTERFERON BETA-1A (BIIB017) IN SUBJECTS WITH RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS – ADVANCE	2009	https://www.ins.gob.pe/ensayosclnicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=080-09	A7 – Studienstatus
79	Per-049-11	A DOSE-FREQUENCY BLINDED, MULTICENTER, EXTENSION STUDY TO DETERMINE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF PEGYLATED INTERFERON BETA-1A (BIIB017) IN SUBJECTS WITH RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS	2011	https://www.ins.gob.pe/ensayosclnicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=049-11	A7 – Studienstatus

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

80	Nct00618527	Combination Therapy Using Cellcept and Rebif in RRMS	2008	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00618527	A7 – Studienstatus
81	Nct02490943	A Pilot Study of Warm and Cold Compress to Reduce Injection Site Erythema Due to Peginterferon-beta-1a in MS	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02490943	A2 – Behandlung
82	Nct00463710	Effect of Interferon Beta-1a (Avonex®) on Changes of Non-Conventional MRI Measures in Patients With MS	2007	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00463710	A4 – Studiendesign
83	Nct00986960	Effect of Adrenocorticotropin Injection With Weekly Interferon Beta in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS)	2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00986960	A7 – Studienstatus
84	Nct01592474	Evaluation of Brain Atrophy in CIS Patients on Avonex	2012	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01592474	A4 – Studiendesign
85	Nct01628315	Assessment of Lesion Activity Analysis in the Avonex-Steroid Azathioprine (ASA) Study	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01628315	A4 – Studiendesign
86	Nct01049451	Pulse ACTH vs. MP for MS	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01049451	A2 – Behandlung
87	Euctr2014-003145-99-Gb	A trial to determine bexarotene's safety and tolerability and it's ability to promote brain repair in patients with multiple sclerosis	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003145-99	A5 – Studiendauer
88	Nct01641120	Assessing Tolerability of Avonex Intramuscular Injections	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01641120	A3 – Endpunkte
89	Nct00146068	EARLY IFNB-1a and Simvastatin Combination Therapy in Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00146068	A1 – Patientenpopulation
90	Nct02294058	Study of Ozanimod (RPC1063) in Relapsing Multiple Sclerosis (MS)	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02294058	A1 – Patientenpopulation
91	Nct00179478	Long Term Study of Avonex Therapy Following a First Attack of Multiple Sclerosis	2005	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00179478	A1 – Patientenpopulation

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

92	Nct01005095	The Effects of Interferon Beta Combined With Vitamin D on Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients	2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01005095	A2 – Behandlung
93	Euctr2009-016824-29-Dk	REsPons på interferon-Alfa hos InterfeRon-β-neutraliserende antistof-positive patienter med multipel sklerose – REPAIR	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016824-29	A7 – Studienstatus
94	Nct00232193	Safety/Effectiveness of Adding Monthly Dexamethasone to Weekly Avonex for MS	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00232193	A4 – Studiendesign
95	Nct00223301	Safety Study of Combination Therapy With Intramuscular Avonex and Oral Cellcept in Patients With Multiple Sclerosis	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00223301	A1 – Patientenpopulation
96	Nct00324506	Safety and Efficacy of Cellcept and Avonex as Combination Treatment in Multiple Sclerosis	2006	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00324506	A2 – Behandlung
97	Euctr2011-003570-89-NI	The effect of interferon beta-1a treatment on adaptability of the brain in patients with MS	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003570-89	A7 – Studienstatus
98	Euctr2014-001012-19-NI	Effects of fingolimod on advanced brain measures and clinical measures in multiple sclerosis	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001012-19	A7 – Studienstatus
99	Nct04289675	Multiple Sclerosis: Chi3L1 and Treatment Efficacy	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04289675	A4 – Studiendesign
100	Nct00616187	Atorvastatin in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2008	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00616187	A2 – Behandlung
101	Nct01647880	MOdification of VISual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study)	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01647880	A7 – Studienstatus

102	Irct20130208 12398n1	The Effectiveness, Safety and Tolerability of Actovex® Compared to Avonex® in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2014	http://en.irct.ir/trial/12461	A7 – Studienstatus
103	Irct20130305 12398n2	The Effectiveness, Safety and Tolerability of Actoferon® Compared to Betaferon® in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2014	http://en.irct.ir/trial/12462	A7 – Studienstatus
104	Irct20130305 12398n3	The Effectiveness, Safety and Tolerability of Actorif® Compared to Rebif® in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2014	http://en.irct.ir/trial/12463	A7 – Studienstatus
105	Irct13871128 1696n1	Cinnovex versus Avonex clinica Trial	2009	http://en.irct.ir/trial/1189	A7 – Studienstatus
106	Irct20161230 6135n8	Efficacy and safety of peginterferon beta-1a (CinnaGen) in relapsing-remitting multiple sclerosis patients	2017	http://en.irct.ir/trial/6574	A7 – Studienstatus
107	Nct01842191	Efficacy of Fish Oil in Multiple Sclerosis	2013	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01842191	A2 – Behandlung
108	Euctr2007- 001162-32- Gb	A Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Relapsed On Therapy – CARE MS-II	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001162-32	A7 – Studienstatus
109	Euctr2007- 001161-14- Gb	A Phase 3 Randomized, Rater-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in treatment Naïve Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. – CARE MS-I	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001161-14	A7 – Studienstatus
110	Nct01714089	Proof of Concept Study Evaluating RNS60 in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01714089	A7 – Studienstatus

111	Nct03283397	A Phase IIIb, Multicenter, International Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of EK-12 in Patients With RRMS	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03283397	A7 – Studienstatus
112	Jprn-Umin000005797	Assay for detection of neutralizing antibodies against interferon-beta in multiple sclerosis	2011	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000006860	A2 – Behandlung
113	Euctr2008-006226-34-Es	Estudio multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, ciego para el evaluador, que compara la efectividad y seguridad de teriflunomida e interferón beta-1a en pacientes con esclerosis múltiple recidivante	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006226-34	A2 – Behandlung
114	Euctr2010-023172-12-NI	Efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis and treated with interferon-beta	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023172-12	A2 – Behandlung
115	Euctr2007-003997-24-Gb	Long-term extension of the multinational, double-blind, placebo controlled study PDY6045 and PDY6046 to document the safety of teriflunomide when added to treatment with interferon-beta or glatiramer acetate in patients with multiple sclerosis with relapses	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003997-24	A2 – Behandlung
116	Euctr2007-004452-36-Gb	A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis using interferon-beta 1a (Rebif®) as an open-label rater-blind calibrator	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004452-36	A2 – Behandlung
117	Nct00436826	A Phase 2 Study of Cladribine Add-on to Interferon-beta (IFN-beta) Therapy in Multiple Sclerosis (MS) Subjects With Active Disease (ONWARD)	2007	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00436826	A7 – Studienstatus
118	Nct03284970	Retrospective Study to Determine Effect of Rebif and Tecfidera on Infections and Lymphocytes	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03284970	A4 – Studiendesign

119	Nct04032158	Study of Evobrutinib in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS)	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04032158	A7 – Studienstatus
120	Nct04032171	Study of Evobrutinib in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04032171	A7 – Studienstatus
121	Per-024-14	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF OCRELIZUMAB IN COMPARISON TO INTERFERON BETA-1A (REBIF®) IN PATIENTS WITH RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS	2014	https://www.ins.gob.pe/ensayosclnicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=024-14	A7 – Studienstatus
122	Per-128-11	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF OCRELIZUMAB IN COMPARISON TO INTERFERON BETA-1A (REBIF®) IN PATIENTS WITH RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS	2012	https://www.ins.gob.pe/ensayosclnicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=128-11	A7 – Studienstatus
123	Euctr2010-023023-19-It	A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod (Gilenya) in comparison to interferon beta-1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy. – ND	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023023-19	A2 – Behandlung
124	Euctr2010-024017-31-It	A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/day in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis who are candidates for MS therapy change from Previous Disease Modifying Therapy – GOLDEN	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024017-31	A5 – Studiendauer
125	Euctr2006-	multicentree randomized	2007	https://www.clini	A7 – Studienstatus

	004937-13-It	controlled study of azathioprine versus interferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis – M.A.I.N. trial		clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004937-13	
126	Nct01067573	The Role of Serum Leptin Levels in Multiple Sclerosis Disease Activity While on Interferon Beta 1a (Rebif) Treatment	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01067573	A4 – Studiendesign
127	Isrctn45526724	Evaluation of serum levels of chemokines during interferon beta treatment in multiple sclerosis patients	2011	https://www.isrctn.com/ISRCTN45526724	A4 – Studiendesign
128	Nct00917839	The Neuroprotective Effect of Lamotrigine and Interferon Beta 1a in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00917839	A7 – Studienstatus
129	Nct00676715	A Study of the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2008	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00676715	A5 – Studiendauer
130	Euctr2009-015502-19-Fi	A multinational, multicenter, single visit, exploratory pharmacogenetic trial and long-term follow-up of the PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) trial – PRISMS-15	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015502-19	A4 – Studiendesign
131	Euctr2009-016087-37-Es	Estudio farmacogenético exploratorio, multinacional, multicéntrico y con una sola toma de muestras de sangre del ensayo REGARD (Rebif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease)	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016087-37	A2 – Behandlung
132	Nct00050778	A Phase II Study Comparing Low- and High-Dose Alemtuzumab and High-Dose Rebif® in Patients With Early, Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2002	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00050778	A7 – Studienstatus
133	Nct00548405	Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study Two	2007	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00548405	A7 – Studienstatus
134	Nct00530348	Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study One	2007	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00530348	A7 – Studienstatus
135	Euctr2004-	A multicenter, randomized,	2005	https://www.clini	A7 – Studienstatus

	004130-14-At	rater-blind study to compare the efficacy and safety of natalizumab (300 mg IV every four weeks) with Interferon beta-1a (44 mcg SC three times a week) in subjects with relapsing multiple sclerosis previously treated with Interferon beta-1a (22 or 44 mcg SC three times a week)		caltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004130-14	
136	Euctr2005-001026-89-De	Phase IV, multicenter, open label, randomized study of Rebif® 44 mcg administered three times per week by subcutaneous injection compared with no treatment in the therapy of relapsing multiple sclerosis after mitoxantrone – Deescalation to Rebif® after Mitoxantrone therapy (REMAIN study)	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001026-89	A7 – Studienstatus
137	Nct01144052	Natalizumab De-escalation With Interferon Beta-1b	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01144052	A2 – Behandlung
138	Nct01701856	Natalizumab De-escalation to Interferon-beta-1b in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis	2012	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01701856	A2 – Behandlung
139	Euctr2010-023677-19-It	Bio-molecular effects of interferon-beta and d-vitamin association – VITAD-2010	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023677-19	A2 – Behandlung
140	Nct00914758	Comparison of Campath and Rebif Treatment on Cognition in Multiple Sclerosis (MS)	2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00914758	A4 – Studiendesign
141	Euctr2007-001958-99-Fi	Colleciferol as an Add-on Treatment to Subcutaneously-Administered Interferon-beta-1b for Treatment MS	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001958-99	A2 – Behandlung

142	Euctr2004-004403-37-De	Eine monozentrische, randomisierte, kontrollierte Studie zur Untersuchung von Interferon-beta zur Behandlung der Multiplen-Sklerose (MS)-assoziierten und primären Uveitis intermedia im Vergleich zur Standardtherapie	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004403-37	A1 – Patientenpopulation
143	Nct03424733	Evaluating the Use of Prednisone to Decrease Pegylated Interferon Beta-1a Side Effects	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03424733	A5 – Studiendauer
144	Nct02419638	Comparison of Rebif Compared to Tecifdera on Six-month Outcomes in Patients With Relapsing-remitting MS	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02419638	A7 – Studienstatus
145	Nct00202384	Gene Expression in MS Patients Before and During Treatment With Interferon-beta	2005	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00202384	A4 – Studiendesign
146	Nct00151801	Safety and Tolerability of Interferon-Beta-1a and Estroprogestins Association in MS Patients	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00151801	A7 – Studienstatus
147	Euctr2005-001008-37-Se	Analysis of the antibody level against interferon beta before and after increase of dose in MS therapy – Interferon beta dose and antibody	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001008-37	A7 – Studienstatus
148	Euctr2013-004626-28-Fi	Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis?	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004626-28	A3 – Endpunkte
149	Nct00391352	fMRI Study of Treatment Recommendations Comparing Recently Diagnosed Multiple Sclerosis (MS) Patients to Controls	2006	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00391352	A4 – Studiendesign
150	Nct00030966	Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination With Avonex in the Treatment of Multiple Sclerosis	2002	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00030966	A7 – Studienstatus
151	Isrctn68218781	A Multi-center, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Trial Investigating Methylprednisolone in Combination with Interferon-beta-1a for the Treatment of	2004	https://www.isrctn.com/ISRCTN68218781	A7 – Studienstatus

		Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis			
152	Nct00168714	Pregnancy Exposure Registry for Avonex (Interferon Beta-1a)	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00168714	A4 – Studiendesign
153	Nct00112034	AVONEX® Combination Trial – “ACT”	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00112034	A2 – Behandlung
154	Nct00574041	How Side Effects of Avonex Are Affected by Gradually Increasing to Full Dose vs Starting at Full Dose	2007	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00574041	A5 – Studiendauer
155	Nct00534261	Does Quality of Life Improve in Multiple Sclerosis Patients Treated With Interferon Beta-1a?	2007	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00534261	A7 – Studienstatus
156	Nct00525343	Avonex 15 Year Long Term Follow-up Study	2007	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00525343	A4 – Studiendesign
157	Nct00492466	Investigating if Interferon-Beta Can be Used in Patients With MS After They Have Developed Neutralizing Antibodies	2007	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00492466	A2 – Behandlung
158	Nct00492765	Simvastatin as an Add-on Treatment to Interferon-beta-1a for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2007	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00492765	A7 – Studienstatus
159	Nct00493077	Safety of Avonex Treatment in Multiple Sclerosis Patients With Neutralizing Antibodies to Interferon Beta Therapy	2007	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00493077	A7 – Studienstatus
160	Nct00493116	Is IFN-beta Treatment in MS Useful After a Washout Period in Patients With Neutralizing Antibodies to Interferon Beta	2007	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00493116	A7 – Studienstatus
161	Nct00771043	A Proof-of-Concept Study to Correlate Retinal Nerve Fiber Layer Changes in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Natalizumab or Interferon Beta 1-a	2008	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00771043	A5 – Studiendauer
162	Nct00675883	COMpliance With Avonex® PS in Patients With Relapsing-Remitting MS	2008	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00675883	A4 – Studiendesign
163	Nct00599274	Study to Determine if Avonex and Rebif Work Comparably Well in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis	2008	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00599274	A4 – Studiendesign

164	Ctri/2009/091/000690	To determine if treatment with BIIB017 can decrease the number of MS relapses during a certain time period for patients with RMS. Other goals of the study are to determine if, over time, BIIB017 treatment can decrease the number of certain types of brain lesions commonly seen in MS patients and slow down the time it takes for MS to get worse	2009	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=876	A7 – Studienstatus
165	Nct00915460	Open-Label Safety Extension Study of Avonex	2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00915460	A5 – Studiendauer
166	Nct00915577	Patient Satisfaction Study of Single-Use Autoinjector for the Delivery of Pre-Filled Avonex Syringe	2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00915577	A5 – Studiendauer
167	Nct00912860	Immunogenicity and Safety Study of Serum-Free Avonex	2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00912860	A7 – Studienstatus
168	Nct00913250	A Bioequivalence Study of Serum Free Avonex and Serum Containing Avonex in Healthy Volunteers	2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00913250	A1 – Patientenpopulation
169	Nct00913666	Pharmacodynamic Study to Better Understand the Therapeutic Response and Immunomodulatory Effects of Avonex in Multiple Sclerosis (MS) Patients and Healthy Volunteers	2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00913666	A5 – Studiendauer
170	Drks00000438	Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Monotherapy, Active-control Study to Determine the Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process (DAC HYP) versus Avonex® (Interferon β 1a) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2010	http://www.drks.de/DRKS00000438	A7 – Studienstatus
171	Nct01181115	Avonex Safety and Tolerability in Chinese Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (MS)	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01181115	A5 – Studiendauer
172	Nct01156298	Controlled High Risk AVONEX® Multiple Sclerosis Prevention Study In Ongoing Neurological Surveillance	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01156298	A4 – Studiendesign

173	Euctr2009-017490-38-De	Randomized Treatment Interruption of Natalizumab – RESTORE	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017490-38	A5 – Studiendauer
174	Nct01500408	Demonstrate the Bioequivalence of Interferon Beta-1a (INFB) Manufactured by Two Different Processes in Healthy Volunteers	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01500408	A1 – Patientenpopulation
175	Ctri/2011/12/002229	To determine if BIIB017 is safe and tolerable enough in patients with Relapsing Multiple Sclerosis on a long term duration	2011	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3498	A7 – Studienstatus
176	Nct01489748	Canadian Avonex PEN Productivity Study	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01489748	A4 – Studiendesign
177	Nct01556685	MATRIX: Measuring Neutralizing Antibodies in the Patients Treated With Interferon Beta 1a IM, in Mexico and Colombia	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01556685	A3 – Endpunkte
178	Nct01405872	Persistence, Adherence, Quality of Life, and Treatment Satisfaction With Avonex® PEN™	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01405872	A4 – Studiendesign
179	Nct01366040	Avonex PEN Satisfaction and Patients Experience Clinical Trial	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01366040	A4 – Studiendesign
180	Nct01610310	Peginterferon Beta-1a (BIIB017) Autoinjector Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers	2012	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01610310	A1 – Patientenpopulation
181	Nct02269930	Study to Evaluate the Pharmacokinetic Profiles of BIIB017 (Peginterferon Beta-1a) and Rebif® (Interferon Beta-1a) in Healthy Volunteers	2014	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02269930	A1 – Patientenpopulation
182	Nct02234869	Transition to Peginterferon Beta-1a (BIIB017) From Subcutaneous Interferon Therapy	2014	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02234869	A7 – Studienstatus

183	Ctri/2010/091/000254	Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process Versus Interferon & #946, 1a in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2010	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1463	A7 – Studienstatus
184	Ctri/2012/03/002519	Study to evaluate the safety and efficacy of NU100 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis	2012	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3897	A2 – Behandlung
185	Euctr2006-003134-14-De	A randomized, multinational, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design pilot study to estimate the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of teriflunomide for 24 weeks when added to treatment with interferon-beta in subjects with multiple sclerosis	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003134-14	A5 – Studiendauer
186	Nct00202995	Randomized Study Designed to Look at Disease Progression Using 2 Currently FDA Approved Drugs for the Treatment of RRMS	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00202995	A7 – Studienstatus
187	Nct00605215	BRAVO Study: Laquinimod Double Blind Placebo Controlled Study in RRMS Patients With a Rater Blinded Reference Arm of Interferon β -1a (Avonex®)	2008	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00605215	A7 – Studienstatus
188	Nct01404117	A Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study Assessing the Safety and Tolerability	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01404117	A7 – Studienstatus
189	Euctr2009-013284-19-At	Immune tolerance induction in MS patients with neutralizing antibodies against interferon-beta – HINABS	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013284-19	A2 – Behandlung
190	Euctr2012-005450-30-At	Investigation of neutralising antibodies against interferon-beta in patients with multiple sclerosis, in order to find markers to predict the development of these antibodies and minimize the risk of ineffective therapy	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005450-30	A7 – Studienstatus

191	Nct00037102	Combination Therapy With Avonex and BiMonthly High Dose Intravenous Methotrexate in Multiple Sclerosis	2002	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00037102	A7 – Studienstatus
192	Nct00037115	Induction Therapy With a Single High Dose Bolus of Intravenous Methotrexate With Leucovorin Rescue, Prior to Initiation of AVONEX® Treatment, in Patients Presenting With a First Acute Demyelinating Event	2002	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00037115	A7 – Studienstatus
193	Nct00217295	A Safety Study of Combination Treatment With Avonex and Placebo-Controlled Dosing of Topamax in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00217295	A7 – Studienstatus
194	Euctr2017-002634-24-Se	MultipleMS – a study with the aim to accelerate personalised medicine in multiple sclerosis	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002634-24	A7 – Studienstatus
195	Euctr2016-003587-39-Se	This is a long-term study of the safety, efficacy and patient satisfaction of the drug rituximab in comparison with other immunomodulatory treatments for multiple sclerosis. The study will use a national registry for both retrospective and prospective data retrieval	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003587-39	A4 – Studiendesign
196	Nct00367484	Study To Evaluate The Immunogenicity And Safety Of r-hIFN Beta-1a (Rebif®) Using Clone 484-39 In Multiple Sclerosis	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00367484	A3 – Endpunkte
197	Nct00619307	Transition to Rebif New Formulation	2008	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00619307	A2 – Behandlung
198	Nct01034644	Pharmacogenetic Trial and Long-term Follow-up of the PRISMS Trial (PRISMS-15)	2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01034644	A4 – Studiendesign
199	Nct01201343	Evaluation of Emotional Disorders During Treatment by Interferon Beta in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Patients	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01201343	A3 – Endpunkte

200	Nct01142466	A Phase IV Study of Rebif® 44mcg Administered Three Times Per Week by Subcutaneous Injection Compared With no Treatment in the Therapy of Relapsing Multiple Sclerosis After Mitoxantrone	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01142466	A7 – Studienstatus
201	Nct01142453	An Observational Study Evaluating Therapy Optimisation Using High-frequency and High-dosage Administration of Interferon-beta (Rebif®) in Multiple Sclerosis (MS) Patients	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01142453	A4 – Studiendesign
202	Nct01142492	A Postmarketing Surveillance (PMS) Study to Evaluate the Extent to Which Patient Compliance is Influenced by Use of a Variable Titration Regimen at the Start of Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis (MS) With Interferon Beta 1a (Rebif®)	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01142492	A4 – Studiendesign
203	Nct01142518	An Observational Study of Multiple Sclerosis (MS) Patients Starting or Restarting Baseline Treatment With Interferon Beta 1a After the Use of Escalation Treatment With Mitoxantrone	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01142518	A4 – Studiendesign
204	Nct01142557	An Observational Study to Document the Effectiveness and Compatibility of Rebif 44 or 22 µg in the Therapy of the Chronic Multiple Sclerosis	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01142557	A4 – Studiendesign
205	Nct01141751	An Observational Study Comparing Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire (MusiQoL) and Multiple Sclerosis Quality of Life-54 Instrument (MSQOL-54) in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) Patients on Long-term Rebif® Therapy	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01141751	A4 – Studiendesign
206	Nct01128075	Treatment Adherence When Using RebiSmart™ in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01128075	A4 – Studiendesign

207	Nct01125475	A Scandinavian Non-interventional Study of Adherence to RebiSmart Administered Rebif New Formulation (RNF) Treatment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Subjects	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01125475	A4 – Studiendesign
208	Nct01112345	An Observational Study for the Assessment of Compliance and Persistence to Rebif® Therapy of Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (MS) and Evaluation of Potential Factors Influencing These Parameters	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01112345	A4 – Studiendesign
209	Nct01108887	An Observational Study for the Assessment of Adherence, Effectiveness and Convenience of Rebif® Treatment in Relapsing Multiple Sclerosis Patients Using RebiSmart™	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01108887	A4 – Studiendesign
210	Nct01101776	Post Marketing Surveillance Study to Evaluate the Tolerability of Rebif® New Formulation in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in an Australian Clinical Setting	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01101776	A4 – Studiendesign
211	Nct01110993	An Observational Study to Evaluate Quality of Life (QoL) and Influence of Cognitive Status on QoL in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) During 2 Years Treatment With Rebif New Formulation (RNF)	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01110993	A4 – Studiendesign
212	Nct01080573	Rebif Compliance Support Program – Assessing Needs in Multiple Sclerosis	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01080573	A4 – Studiendesign
213	Nct01080027	Safety, Tolerability and Adherence With Rebif® New Formulation in Real Life Settings (STAR)	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01080027	A4 – Studiendesign
214	Nct01075880	Post-Authorization Observational Study to Evaluate Cognition and Fatigue in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Treated With Rebif®	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01075880	A4 – Studiendesign

215	Nct01074346	Tolerability of Rebif® (Interferon-beta 1-A) Therapy in Korean Patients With Multiple Sclerosis	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01074346	A4 – Studiendesign
216	Nct01601119	Impact of Disease Modifying Therapies (DMTs) and Associated Support Services in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) Patients	2012	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01601119	A4 – Studiendesign
217	Nct01601080	An Observational, Retrospective, UK & Ireland Audit of Patient Adherence to Rebif® Injections Using the RebiSmart™ Injection Device	2012	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01601080	A4 – Studiendesign
218	Nct01791244	A Phase 4 Study to Assess the Impact of Patient Support Program on Health Related Quality of Life and Adherence in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Administered Rebif® With the RebiSmart™ Device	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01791244	A7 – Studienstatus
219	Euctr2013-002351-15-Ee	Study which compares the effectiveness and safety of a not yet approved drug called ONO-4641 versus an approved drug called interferon beta 1a (active comparator) in patients with multiple sclerosis. The study is double-blind (that is when neither the patient nor the investigator know which of the 2 drugs the patient is receiving). Patients will be randomly assigned (like the flip of a coin) to receive the study drug (two different doses) or the comparator.	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002351-15	A7 – Studienstatus

220	Euctr2013-003126-83-De	Study which compares the effectiveness and safety of a not yet approved drug called ONO-4641 versus an approved drug called interferon beta 1a (active comparator) in patients with multiple sclerosis. The study is double-blind (that is when neither the patient nor the investigator know which of the 2 drugs the patient is receiving). Patients will be randomly assigned (like the flip of a coin) to receive the study drug (two different doses) or the comparator.	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003126-83	A7 – Studienstatus
221	Euctr2010-024477-39-Lv	A Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024477-39	A7 – Studienstatus
222	Euctr2011-006262-40-Cz	A study to assess the safety and efficacy of BIIB033 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis when used concurrently with Avonex®	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006262-40	A1 – Patientenpopulation
223	Euctr2013-002318-11-Se	Phase 3 Efficacy and Safety Study of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMs)	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002318-11	A1 – Patientenpopulation
224	Euctr2018-000516-22-Ee	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 and BIIB017 for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Pediatric Participants	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000516-22	A1 – Patientenpopulation
225	Euctr2018-000516-22-Pt	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 and BIIB017 for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Pediatric Participants	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000516-22	A1 – Patientenpopulation

226	Eucr2018-003008-38-Hu	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BIIB017 (Peginterferon beta-1a) in Pediatric Participants for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003008-38	A1 – Patientenpopulation
227	Eucr2018-003008-38-Bg	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BIIB017 (Peginterferon beta-1a) in Pediatric Participants for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003008-38	A1 – Patientenpopulation
228	Eucr2018-003008-38-Cz	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BIIB017 (Peginterferon beta-1a) in Pediatric Participants for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003008-38	A1 – Patientenpopulation
229	Eucr2018-000516-22-Hu	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 and BIIB017 for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Pediatric Participants	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000516-22	A1 – Patientenpopulation
230	Ctri/2011/12/002221	A clinical trial to study the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Interferon beta 1 b compared with Betaferon, in healthy, adult, male, human subjects	2011	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrial/s/pmaindet2.php?trialid=404	A2 – Behandlung
231	Nct01717664	Proof of Concept Study of RHB-104 as Add-On Therapy to Interferon Beta-1a in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01717664	A2 – Behandlung
232	Eucr2011-005475-16-Gb	A Phase ½ study to test how effective different doses of MEDI-551 is for treating subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005475-16	A7 – Studienstatus
233	Nct00298662	Combination Therapy of Betaseron-Prograf in Multiple Sclerosis	2006	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00298662	A2 – Behandlung

234	Euctr2008-003098-42-Cz	A Multicenter, Open-Label, Immunogenicity and Safety Study of Avonex® (Interferon Beta-1a) 30 mcg Administered Subcutaneously to Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003098-42	A5 – Studiendauer
235	Euctr2008-006333-27-Lv	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis – ADVANCE	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006333-27	A7 – Studienstatus
236	Euctr2009-012500-11-Ie	Comparison of Daclizumab HYP and Avonex® in Multiple Sclerosis	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012500-11	A7 – Studienstatus
237	Actrn12605000657628	A Multi-Centre, Open label Study to Investigate the Recovery of Interferon-b Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients with Neutralising IFN-b Antibodies and Reduced Bioavailability	2005	https://anzctr.org.au/ACTRN12605000657628.aspx	A2 – Behandlung
238	Actrn12607000184471	Avonex dose titration study in Multiple Sclerosis	2007	https://anzctr.org.au/ACTRN12607000184471.aspx	A5 – Studiendauer
239	Euctr2007-006338-32-Fr	Phase II, multicenter, randomized, parallel-group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy, as measured by brain MRI lesions, and safety of 2 dose regimens of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006338-32	A3 – Endpunkte
240	Euctr2015-003147-19-Gr	To confirm the safety and efficacy of NEUROASPIS PLP10® in the treatment of individuals, who have been diagnosed with relapsing remitting multiple sclerosis (MS)	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003147-19	A2 – Behandlung

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

241	Ctri/2009/091/000655	A clinical trial to study the effect of R-TPR-011 in patients with multiple sclerosis	2009	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=848	A2 – Behandlung
242	Nct01863069	Avonex®: Safety, Blood Levels and Effects	2013	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01863069	A1 – Patientenpopulation
243	Nct00211887	Combination Therapy in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (MS)CombiRx	2005	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00211887	A7 – Studienstatus
244	Euctr2012-004040-30-At	Natalizumab de-escalation to interferon-beta-1b in patients with	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004040-30	A2 – Behandlung
245	Euctr2015-002159-89-NI	Brimonidine Tartrate for the Treatment of Injection Related Erythema Associated with Subcutaneous Administration of Peginterferon beta-1a	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002159-89	A5 – Studiendauer
246	Nct02665221	Single Center, Open Label, Study of Preparation H on Erythema in Relapsing MS Patients Treated With PLEGRIDY	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02665221	A2 – Behandlung
247	Nct01514370	Dietary Supplement of Curcumin in Subjects With Active Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Subcutaneous Interferon Beta 1a	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01514370	A7 – Studienstatus
248	Nct02254304	Effectiveness of Rebif® in Clinically Isolated Syndrome and Relapsing Multiple Sclerosis Using RebiSmart™	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02254304	A7 – Studienstatus
249	Nct02064816	A Study of Rebif® in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02064816	A5 – Studiendauer
250	Nct02949908	MEasuring Satisfaction of Treatment With REbif After Initial Treatment of Multiple Sclerosis (MS)	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02949908	A4 – Studiendesign

251	Nct02921035	Non-interventional Study to Assess Adherence to Treatment for Patients With RMS (MAIN-MS)	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02921035	A4 – Studiendesign
252	Nct03387046	A Pilot Study in Participants With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RR-MS)	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03387046	A2 – Behandlung
253	Euctr2008-004954-34-Cz	Long-term Follow-Up of Patients Who Participated in Study 27025 (REFLEX)	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004954-34	A1 – Patientenpopulation
254	Euctr2006-002982-38-Be	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of Rebif New Formulation (44 mcg tiw and 44 mcg ow) in subjects at high risk of converting to Multiple Sclerosis – Rebif FLEXible dosing in early Multiple Sclerosis (REFLEX)	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002982-38	A1 – Patientenpopulation
255	Isrctn06166891	MINERAL (Magnetic-resonance Image of Nutraceutical Efficacy on Relapsing-ms Autoimmune Lesions) study: a novel nutraceutical formula NEUROASPIS PLP10® for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis	2013	https://www.isrctn.com/ISRCTN06166891	A2 – Behandlung
256	Euctr2008-007162-32-It	ADVANCED MRI STUDY ON INFLAMMATORY AND DEGENERATIVE DAMAGE IN MULTIPLE SCLEROSIS – RMaIDSM	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007162-32	A3 – Endpunkte
257	Euctr2009-015007-97-It	Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) as measured by Optical Coherence Tomography (OCT) to Depict axonal loss in Early RRMS treated with diffEreNt dosage of subCutaneous IFN bEta 1a – DEFENCE	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015007-97	A7 – Studienstatus

258	Euctr2017-005129-18-It	Clinical trial to evaluate the effectiveness and safety of IFN beta-1a (IFN beta-1a), injected once a week via intramuscular (i.m.), and glatiramer-acetate (GA) in children/adolescent patients with multiple sclerosis	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005129-18	A1 – Patientenpopulation
259	Euctr2011-001956-12-Cz	Biological Efficacy of Interferon β Therapy in Patients with Multiple Sclerosis	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001956-12	A3 – Endpunkte
260	Nct02364986	Immune- and miRNA-response to Recombinant Interferon Beta in Healthy Volunteers and Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02364986	A1 – Patientenpopulation
261	Nct00490906	Comparison of Bone Effects With Copaxone and Interferon in Multiple Sclerosis	2007	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00490906	A4 – Studiendesign
262	Nct00398528	An fMRI Study of Treatment Optimization Comparing Two Disease Modifying Therapies Used to Treat Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2006	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00398528	A4 – Studiendesign
263	Euctr2004-004903-39-Gb	A pilot multi-centre randomised controlled trial of sequential treatment with Mitoxantrone and Glatiramer Acetate vs. Interferon Beta-1a in early active relapsing remitting Multiple Sclerosis. – UNKEMPT	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004903-39	A7 – Studienstatus
264	Nct00340834	Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00340834	A7 – Studienstatus
265	Euctr2011-002683-24-Es	A clinical trial to test if NU100 is safe and can treat patient with relapsing types of multiple sclerosis	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002683-24	A7 – Studienstatus
266	Nct02823951	Patient Real-world Clinical, Neurological, Tolerability, and Safety Outcomes for Tecfidera® and Rebif®	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02823951	A4 – Studiendesign

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

267	Euctr2005-005989-37-Fi	CogniMS: observational study to assess cognition in patients with early Multiple Sclerosis – CogniMS	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005989-37	A7 – Studienstatus
268	Nct02474134	Comparison Study of PF530 and Betaferon in Healthy Subjects	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02474134	A1 – Patientenpopulation
269	Irct201112201859n3	The Comparison of ReciGen and Rebif in patients with Relapsing Multiple Sclerosis	2012	http://en.irct.ir/trial/1450	A7 – Studienstatus
270	Nct01621269	ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01621269	A7 – Studienstatus
271	Nct01534182	Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (EPOC)	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01534182	A5 – Studiendauer
272	Nct04788615	Open Label Randomized Multicenter to Assess Efficacy & Tolerability of Ofatumumab 20mg vs. First Line DMT in RMS	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04788615	A7 – Studienstatus
273	Euctr2016-000434-21-Pt	PLENO – Open-label, Randomized, 2-arm, Active Comparator Study to Evaluate Safety and Tolerability in Portuguese Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS) Transitioning from Current Subcutaneous Interferon Therapy to Peginterferon Beta 1a (PLEGRIDY™)	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000434-21	A7 – Studienstatus
274	Nct02903537	Tolerogenic Dendritic Cells as a Therapeutic Strategy for the Treatment of Multiple Sclerosis Patients (TOLERVIT-MS)	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02903537	A2 – Behandlung

275	Euctr2008-000256-26-Gb	An exploratory phase IIa study to evaluate the safety and immunological effects of intravenous interferon β -1a (IFN β -1a, Rebif®) therapy in the induction of tolerance to IFN β in MS patients with neutralising antibodies (NAbs) to subcutaneous IFN β -1a (Rebif® or Avonex®) – Tolerance induction with intravenous IFN β -1a	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000256-26	A4 – Studiendesign
276	Euctr2004-001601-10-It	MULTICENTRIC, NATIONAL, SINGLE BLIND, CONTROLLED IN PARALLEL GROUP TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF THE SEQUENTIAL COMBINATION OF MITOXANTRONE AND BETA INTERFERON REBIF 44 mcg X 3 TIMES WEEKLY IN PATIENTS AFFECTED BY MULTIPLE SCLEROSIS, IN THE FIRST STEP OF THE DISEASE	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001601-10	A7 – Studienstatus
277	Per-024-15	PHASE 3 CLINICAL TRIAL OF RPC1063 FOR PATIENTS WITH RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS	2015	https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=024-15	A2 – Behandlung
278	Euctr2018-001292-21-Fr	Disease modifying therapies withdrawal in inactive Secondary Progressive Multiple Sclerosis patients older than 50 years	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001292-21	A1 – Patientenpopulation
279	Nct00210301	Combination Therapy (Provigil + Avonex) to Treat Cognitive Problems in MS	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00210301	A7 – Studienstatus
280	Euctr2005-001009-25-It	Efficacy, safety and tolerability of Atorvastatin 40 mg in patients with Relapsing-remitting multiple sclerosis in treatment with Interferon β -1a. – ARIANNA	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001009-25	A7 – Studienstatus

281	Euctr2010-020337-99-NI		2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020337-99	A7 – Studienstatus
282	Euctr2010-020337-99-At	A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020337-99	A7 – Studienstatus
283	Euctr2010-020337-99-Lv	A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020337-99	A7 – Studienstatus
284	Euctr2010-020337-99-Gb	A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020337-99	A7 – Studienstatus
285	Euctr2010-020315-36-Sk	A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020315-36	A7 – Studienstatus
286	Nct01412333	A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01412333	A7 – Studienstatus
287	Nct01808885	Safety Study of Olesoxime in Patients With Stable Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Treated With Interferon Beta	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01808885	A5 – Studiendauer
288	Ctri/2015/08/006093	A clinical trial to study the effects of two drugs, Relibeta and Avonex in the treatment of patients with relapsing multiple sclerosis and open after treatment with Interferon β ¹	2015	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrial/s/pmaindet2.php?trialid=10784	A7 – Studienstatus

289	Nct00468182	Modulation of Plasmacytoid Dendritic Cell Function in Multiple Sclerosis	2007	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00468182	A4 – Studiendesign
290	Euctr2008-000499-25-De	International, multicenter, single-arm, open-label, 12-week phase IIIb study to evaluate RebiSmart™ suitability for self-injection of Rebif New Formulation (RNF) in multidose cartridges in patients with relapsing form of multiple sclerosis (RMS) – RebiSmart™ in RMS	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000499-25	A5 – Studiendauer
291	Euctr2009-013695-46-Fr	ETUDE MULTICENTRIQUE, RANDOMISEE EN DOUBLE AVEUGLE VERSUS PLACEBO EVALUANT L'EFFICACITE D'UN TRAITEMENT ADDITIONNEL PAR CHOLECALCIFEROL (VITAMINE D3) CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE EN PLAQUES RECURRENTE (SEP-R) TRAITES PAR INTERFERON BETA 1A 44 µG 3 FOIS PAR SEMAINE PAR VOIE SOUS-CUTANEE – choline	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013695-46	A7 – Studienstatus
292	Euctr2006-003037-32-Lt	A two-arm, randomized, double-blind, control group-compared, multicenter, phase IIIb study with monthly MRI and biomarker assessments to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of Rebif® New Formulation (IFN-beta-1a) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis. – IMPROVE (Investigating MRI Parameters with Rebif® improved formulation)	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003037-32	A3 – Endpunkte

293	Euctr2006-005972-42-Fr	A randomized, multicenter, two-arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the satisfaction in relapsing Multiple Sclerosis subjects transitioning to Rebif® New Formulation (RNF) from Rebif® (Interferon beta-1a) with ibuprofen pro re nata (PRN) or as prophylaxis. – Transition to RNF	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005972-42	A2 – Behandlung
294	Euctr2004-003799-13-Lt	A multicentre, single arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the safety and antigenicity of Rebif® (IFN-beta-1a) in subjects with relapsing forms of multiple sclerosis. – Rebif® New Formulation in RMS	2004	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003799-13	A3 – Endpunkte
295	Euctr2004-003799-13-Se	A multicentre, single arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the safety and antigenicity of Rebif® (IFN-beta-1a) in subjects with relapsing forms of multiple sclerosis. – Rebif® New Formulation in RMS	2004	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003799-13	A3 – Endpunkte
296	Euctr2004-000337-12-Hu	A multicentre, single arm, open-label, phase IV study to evaluate the immunogenicity and safety of subcutaneously administered r-hIFN beta-1a (Rebif) using clone 484-39 in the treatment of subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis – EMEA Post Approval Commitment New Clone Study	2004	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000337-12	A3 – Endpunkte
297	Euctr2006-006673-24-Fr	Etude pilote multicentrique de phase IV, en ouvert, randomisée, en groupe parallèles destinée à évaluer l'efficacité d'un protocole de rééducation fonctionnelle des patients atteints d'une forme récurrente/rémittente de sclérose en plaques et traités par Betaferon. – KinÉSEP	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006673-24	A6 – Publikationstyp
298	Euctr2012-003735-32-Gr	Study to compare the efficacy and/or safety of masitinib to interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a or glatiramer acetate in patients with relapsing remitting	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-	A7 – Studienstatus

		multiple sclerosis with unsatisfactory response to these first line treatments		<u>003735-32</u>	
299	Euctr2012-003735-32-Sk	Study to compare the efficacy and/or safety of masitinib at 3 mg/kg/day with switch to 4.5 then to 6 mg/kg/day to interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a or glatiramer acetate in patients with relapsing remitting multiple sclerosis with unsatisfactory response to these first line treatments	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003735-32	A7 – Studienstatus
300	Irct2015071323184n1	The effect of atorvastatin on patients with multiple sclerosis	2015	http://en.irct.ir/trial/19821	A2 – Behandlung
301	Irct20171220037977n1	Silymarin in multiple Sclerosis	2018	http://en.irct.ir/trial/28356	A3 – Endpunkte
302	Irct20171105037262n3	Ozone Therapy Effect on Multiple sclerosis	2018	http://en.irct.ir/trial/27913	A2 – Behandlung
303	Irct201404195280n16	The therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on disability and quality of life in multiple sclerosis: A Randomized Clinical Trial	2014	http://en.irct.ir/trial/5641	A7 – Studienstatus
304	Nct00668343	Simvastatin in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Using Avonex Compared to Placebo	2008	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00668343	A7 – Studienstatus
305	Euctr2016-002180-33-Pl	Multiple sclerosis therapy with transdermal myelin peptide stimulation	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002180-33	A7 – Studienstatus
306	Irct20180522039785n1	Comparison the Effectiveness of Mindfulness Based Cognitive Therapy and Short-Term Axis-based treatment as Therapeutic Supplements with Drug Therapy in Improving the Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients	2019	http://en.irct.ir/trial/35938	A5 – Studiendauer
307	Nct00078338	Rebif® Versus Copaxone® in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2004	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00078338	A7 – Studienstatus

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

308	Nct00110396	Rebif New Formulation (RNF) in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis	2005	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00110396	A3 – Endpunkte
309	Nct00101959	Implementation Study of Treatment Optimization Recommendations on Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RR MS) Subjects	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00101959	A7 – Studienstatus
310	Nct00338741	Rebif® Pregnancy Registry	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00338741	A4 – Studiendesign
311	Nct00292253	Tolerability of Rebif® Injection With and Without the Use of Rebiject™Mini in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Subjects	2006	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00292253	A5 – Studiendauer
312	Nct00292266	A Study of Rebif® Compared With Avonex® in the Treatment of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (MS)	2006	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00292266	A7 – Studienstatus
313	Nct00472797	Rebif New Formulation (RNF) Quality of Life (QOL) Study	2007	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00472797	A5 – Studiendauer
314	Nct00428584	RNF and Betaseron® Tolerability Study	2007	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00428584	A3 – Endpunkte
315	Nct00735007	12-week Study to Evaluate RebiSmart™ Suitability for Self Injection in Relapsing Multiple Sclerosis	2008	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00735007	A5 – Studiendauer
316	Nct00725985	Oral Cladribine in Early Multiple Sclerosis (MS)	2008	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00725985	A1 – Patientenpopulation
317	Nct01036165	A Multicenter, Open-label, RebiSmart™ Autoinjector Ease of Use Study	2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01036165	A5 – Studiendauer
318	Nct01034579	The REbif® vs Glatiramer Acetate in Relapsing Multiple Sclerosis Pharmacogenetics Trial	2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01034579	A2 – Behandlung
319	Nct00958009	The Multicenter, Open-label, Single-use Autoinjector Convenience Study	2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00958009	A5 – Studiendauer
320	Nct01207648	Retrospective Cohort Study of Rebif® Use in Pediatric Multiple Sclerosis (MS) Subjects (REPLAY)	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01207648	A4 – Studiendesign

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

321	Nct01085318	Rebif Advanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Immunology Pilot Trial	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01085318	A5 – Studiendauer
322	Nct02019550	Rebif® Rebidose® Versus Rebiject II® Ease-of-Use	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02019550	A5 – Studiendauer
323	Nct01905527	Adherence Trial With MS LifeLines ® Services	2013	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01905527	A4 – Studiendesign
324	Nct02117050	RESOund: Rebif Satisfaction On Discontinuing Oral Dimethyl Fumarate	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02117050	A7 – Studienstatus
325	Euctr2010-020328-23-Fi	Supplementation of VigantOL® Oil versus Placebo as Add-on in Patients	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020328-23	A7 – Studienstatus
326	Nct00246324	Safety and Efficacy Study of Doxycycline in Combination With Interferon-B-1a to Treat Multiple Sclerosis	2005	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00246324	A5 – Studiendauer
327	Euctr2009-013333-24-It	Multicenter, open-label, 12 weeks Phase IV study to assess adherence to treatment in relapsing multiple sclerosis (RMS) subjects switching from other injectable DMDs using ReBiSmart to self-inject Rebif New Formulation (RNF) In a multi-dose cartridge (BRIDGE) – BRIDGE	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013333-24	A5 – Studiendauer
328	Euctr2009-017003-28-It	Relationship between IL-6 and TNF-α, polymorphism and flu-like syndrome development in multiple sclerosis patients treated with Interferon-beta 1a i.m. Open label multicentre study – Flu-like Syndrome	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017003-28	A3 – Endpunkte
329	Nct00819000	Therapy Optimization in Multiple Sclerosis (MS)	2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00819000	A4 – Studiendesign

330	Euctr2013-002082-19-Be	A clinical study in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of two oral doses of laquinimod either of 0.6 mg/day or 1.2mg/day (experimental drug) as compared to Interferon β -1a (Avonex, authorised drug) administered once weekly	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002082-19	A3 – Endpunkte
331	Euctr2008-008554-23-Se	Neutralizing Antibodies to Interferon beta in patients treated with Rebif New Formulation – NAb development with RNF	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008554-23	A3 – Endpunkte
332	Nct03133403	Hematopoietic Stem Cell Therapy for Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03133403	A2 – Behandlung
333	Euctr2005-005751-18-Gb	A multi-centre randomised study to evaluate the efficacy of Betaferon-interferon-beta-1b (IFNB-1B) 500 mcg therapy in the induction of tolerance to IFNB in MS patients with neutralising antibodies (NAbs) to IFNB-1a (Rebif) – Betaferon NaB Anergy Study	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005751-18	A3 – Endpunkte
334	Nct00942591	Atorvastatin 40 mg in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated With Interferon-Beta-1b	2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00942591	A2 – Behandlung
335	Nct01111656	Efficacy, Safety and Tolerability of Atorvastatin 40 mg in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated With Interferon-beta-1b	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01111656	A2 – Behandlung
336	Nct01337427	Using Optical Coherence Tomography (OCT) to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01337427	A7 – Studienstatus
337	Nct00501943	Neuroprotection With Riluzole Patients With Early Multiple Sclerosis	2007	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00501943	A1 – Patientenpopulation

338	Nct00137176	EARLY IFN β -1a and Atorvastatin Combination Therapy of Isolated Clinical Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00137176	A1 – Patientenpopulation
339	Nct00630721	Characterization of Interferon Beta -1b-Induced Tolerizing Effect in Dendritic Cells	2008	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00630721	A2 – Behandlung
340	Nct00473213	Optimizing IFN Beta – 1B Dose	2007	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00473213	A2 – Behandlung
341	Jprn-Umin000008186	Neutralizing antibody of Interferon beta on multiple sclerosis	2012	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000009647	A3 – Endpunkte
342	Nct02517788	Phase I BP Interferon (IFN) Beta-004	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02517788	A5 – Studiendauer
343	Nct02515695	Phase I BP Interferon (IFN) Beta-001	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02515695	A5 – Studiendauer
344	Irct2013073114234n1	The assessment of effect of Cinnovex, Rebif and Betaferon on serum level of brain-derived neurotrophic factor in multiple sclerosis patients referring to neurology department of Ahwaz Golestan hospital	2013	http://en.irct.ir/trial/13874	A5 – Studiendauer
345	Irct2015112925284n1	Effectiveness of simvastatin on multiple sclerosis (MS)	2015	http://en.irct.ir/trial/21170	A7 – Studienstatus
346	Irct2017042313739n8	Therapeutic effect of Guluronat on disease severity in MS	2017	http://en.irct.ir/trial/13523	A3 – Endpunkte
347	Irct2016111313739n6	The therapeutic effects of β , D, Mannuronic acid in patients with multiple sclerosis	2017	http://en.irct.ir/trial/13521	A7 – Studienstatus

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-120 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 4-120 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EVOLVE-MS-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	<p>Patientinnen und Patienten können auf zwei verschiedene Möglichkeiten in die Studie aufgenommen werden.</p> <p>Entweder als</p> <p>De Novo Patientinnen und Patienten (Patientinnen und Patienten, die zuvor in keiner geeigneten Studie mit DRF teilgenommen haben)</p> <p>oder als</p> <p>Rollover Patientinnen und Patienten (Patientinnen und Patienten, die die entsprechende Behandlung in einer geeigneten Studie mit DRF abgeschlossen haben).</p> <p>Einschlusskriterien (Rollover Patientinnen und Patienten):</p> <p>In der Lage und bereit die Einverständniserklärung zu geben.</p> <p>In der Lage das Protokoll zu verstehen und zu befolgen.</p> <p>Stimmt für die Dauer der Studie und für 30 Tage nach jeglicher Verabreichung der Studienmedikation der Verwendung einer angemessenen Art der Empfängnisverhütung zu, oder ist operativ steril, oder ist in der Postmenopause.</p> <p>Hat die vollständige Behandlungsperiode einer jeglichen geeigneten DRF Studie innerhalb von 7 Tagen von Visite 2 abgeschlossen.</p> <p>Einschlusskriterien (De Novo Patientinnen und Patienten)</p> <p>In der Lage und bereit die Einverständniserklärung zu geben.</p> <p>In der Lage das Protokoll zu verstehen und zu befolgen.</p> <p>Stimmt für die Dauer der Studie und für 30 Tage nach jeglicher Verabreichung der Studienmedikation der Verwendung einer angemessenen Art der Empfängnisverhütung zu, oder ist operativ steril, oder ist in der Postmenopause.</p> <p>Männliche oder weibliche Erwachsene in einem Alter von einschließlich 18 bis 65 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>Hat eine bestätigte Diagnose von RRMS gemäß der aktualisierten 2010 McDonald Kriterien.</p> <p>Ein EDSS-Score von 0,0 – 6,0 zum Zeitpunkt des Screenings und Visite 2.</p> <p>Neurologisch stabil ohne Anzeichen eines Schubs innerhalb von 30 Tagen vor Visite 2.</p> <p>Ausschlusskriterien (Rollover Patientinnen und Patienten)</p> <p>Jeglicher Befund, welcher nach Ansicht des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin oder der medizinischen Mitarbeiterin oder des medizinischen Mitarbeiters</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die Sicherheit der Patientinnen und Patienten gefährdet, ihre Fähigkeit dem Ablaufplan der Visiten im Protokoll zu folgen beeinträchtigt, es unmöglich macht den Anforderungen an die Visiten nachzukommen, oder der die Patientinnen und Patienten untauglich für die Teilnahme an der Studie macht (einschließlich der allgemeinen klinischen Einschätzung).</p> <p>Patientin ist schwanger oder stillend, plant schwanger zu werden, oder beginnt mit dem Stillen während der Studie, einschließlich 30 Tage nach jeglicher Verabreichung der Studienmedikation.</p> <p>Ist bei Alkermes, einer CRO oder bei einem Studienstandort (dauerhaft, befristet oder als Beauftragte oder Beauftragter für die Studiendurchführung) angestellt oder steht in einem direkten verwandtschaftlichen Verhältnis zu einer Angestellten oder einem Angestellten von Alkermes, einer CRO oder zu einer Mitarbeiterin oder einem Mitarbeiter eines Studienstandorts. Als ein direktes verwandtschaftliches Verhältnis gilt: Ehepartner, Elternteil, Geschwisterkind, oder Kind, unabhängig davon, ob biologisch oder adoptiert.</p> <p>Ausschlusskriterien (De Novo Patientinnen und Patienten):</p> <p>Jeglicher Befund, welcher nach Ansicht des Prüfarztes oder der Prüffärztin oder der medizinischen Mitarbeiterin oder des medizinischen Mitarbeiters die Sicherheit der Patientinnen und Patienten gefährdet, ihre Fähigkeit dem Ablaufplan der Visiten im Protokoll zu folgen beeinträchtigt, es unmöglich macht den Anforderungen an die Visiten nachzukommen oder der die Patientinnen und Patienten untauglich für die Teilnahme an der Studie macht (einschließlich der allgemeinen klinischen Einschätzung).</p> <p>Diagnose einer primärprogressiven, sekundärprogressiven, oder progressiv rückfälligen MS definiert nach Lublin und Reingold.</p> <p>Vorgeschichte einer klinisch relevanten kardiovaskulären, pulmonalen, gastrointestinalen (z. B. entzündliche Darmerkrankung, Ulkus Erkrankung), dermatologischen, psychiatrischen, neurologischen (außer MS), endokrinen, renalen und oder einer anderen bedeutenden Erkrankung, welche die Teilnahme an einer klinischen Studie behindern würde.</p> <p>Vorgeschichte von klinisch relevanten wiederkehrenden oder aktiven gastrointestinalen Symptomen (z. B. Übelkeit, Diarrhöe, Dyspepsie, Obstipation), einschließlich von Symptomen, welche die Aufnahme einer symptomatischen Behandlung erfordern (z. B. Beginn der Behandlung einer gastroösophagealen Refluxkrankheit) oder der Änderung einer symptomatischen Behandlung (z. B. Erhöhung der Dosis) innerhalb von 3 Monaten vor Screening.</p> <p>Vorgeschichte von Malignomen, außer es ist als eine Ausnahme von der medizinischen Mitarbeiterin oder dem medizinischen Mitarbeiter bewilligt worden (z. B. bleiben Patientinnen und Patienten mit einem Basaliom, welches vor Beginn der Studie vollständig entfernt wurde, geeignet).</p> <p>Klinisch relevanter Gesundheitszustand oder eine beobachtete Abnormalität zum Zeitpunkt des Screenings (z. B. ein klinisch relevanter Befund bei der körperlichen Untersuchung, den Resultaten der Vitalzeichen, dem EKG Ergebnis oder den labordiagnostischen Ergebnissen).</p> <p>Vorgeschichte eines Herzinfarkts, einschließlich eines symptomlosen Herzinfarkts, welcher über ein EKG identifiziert wurde oder eine instabile Angina.</p> <p>Vorgeschichte von klinisch relevantem Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb des vergangenen Jahres (nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Patientin oder der Patient hat einen positiven Serologie Test auf Hepatitis B Oberflächen Antigene (HBsAg), Hepatitis C Antikörper oder Humanes Immundefizienzvirus zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>Die Patientin oder der Patient hat einen der folgenden abnormalen Bluttests zum Zeitpunkt des Screenings:</p> <p>Alaninaminotransferase oder Aspartataminotransferase $\geq 2 \times$ des ULN</p> <p>Thyroidstimulierendes Hormon (TSH) Level $> 10 \%$ des ULN</p> <p>Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) $\leq 60 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ (gemäß der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Gleichung)</p> <p>Lymphozytenzahl $< 0,9 \times 10^3 / \mu\text{L}$</p> <p>Die Patientin oder der Patient hat einen der folgenden abnormalen Urintests zum Zeitpunkt des Screenings:</p> <p>Beta-2 Mikroglobulin $> 0,3 \mu\text{g} / \text{mL}$</p> <p>Albumin zu Kreatinin Verhältnis von $> 200 \text{ mg} / \text{g}$</p> <p>Die Patientin oder der Patient hat eine klinische Vorgeschichte von Suizidgedanken oder zeigte suizidales Verhalten innerhalb der vergangenen 12 Monate gemäß den Kriterien des Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>Die Patientin oder der Patient hat zuvor die Behandlung mit Tecfidera aufgrund von Verträglichkeitsproblemen und/oder aufgrund fehlender Wirksamkeit abgebrochen.</p> <p>Die Patientin oder der Patient wurde in der Vergangenheit mit einer der folgenden Therapien behandelt oder hat eine der folgenden Substanzen erhalten:</p> <p>Vollständige lymphoide Bestrahlung, Cladribin, T-Zell- oder T-Zell-Rezeptor-Impfung, Ganzkörperbestrahlung.</p> <p>Jemals eine Stammzellentransplantation.</p> <p>Mitoxantron oder jegliche Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin, Cyclophosphamid, Methotrexat, Mycophenolat) innerhalb von 2 Jahren vor Visite 2.</p> <p>Teriflunomid innerhalb von 2 Jahren vor Visite 2, außer die Serum-/Plasmakonzentration von Teriflunomid ist $< 0,020 \text{ mcg} / \text{mL}$ ($< 20 \text{ ng} / \text{mL}$) vor Visite 2 (eine beschleunigte Eliminierungsprozedur für Teriflunomid mit Cholestyramin ist während des Screenings erlaubt).</p> <p>Natalizumab innerhalb von 2 Monaten vor Visite 2 oder jegliche vorherige Verwendung von Alemtuzumab.</p> <p>Fingolimod innerhalb von 90 Tagen vor Visite 2.</p> <p>Daclizumab innerhalb von 6 Monaten vor Visite 2.</p> <p>B-Zell-gerichtete Therapien für die Behandlung von MS (z. B. Ocrelizumab, Rituximab) innerhalb von 12 Monaten vor Screening; mehr als 12 Monate sind möglich, wenn der Beweis vorliegt, dass die Anzahl der CD19 Zellen sich wieder innerhalb des normalen Bereichs befindet (gemäß des Referenzbereichs des lokalen Labors).</p> <p>Eine Eignung aufgrund vorheriger Therapien mit einem Studienmedikament oder eines kommerziell erhältlichen MS-Medikaments, welches sich nicht unter den oben genannten befindet, innerhalb der vergangenen 24 Monate, wird auf Grundlage einer Einzelfallentscheidung der medizinischen Mitarbeiterin oder des medizinischen Mitarbeiters bestimmt.</p> <p>Steroide, mit der Ausnahme von topischen oder zu inhalierenden Steroiden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder intravenöse Gabe von Immunglobulin innerhalb von 30 Tagen vor Visite 2.</p> <p>Aktuelle oder vorherige Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb von 3 Monaten vor Screening.</p> <p>Patientin ist schwanger oder stillend, plant schwanger zu werden, oder beginnt mit dem Stillen während der Studie, einschließlich 30 Tage nach jeglicher Verabreichung der Studienmedikation.</p> <p>Ist bei Alkermes, einer CRO oder bei einem Studienstandort (dauerhaft, befristet oder Beauftragte oder Beauftragter für die Studiendurchführung) angestellt oder ist in einem direkten verwandtschaftlichen Verhältnis zu einer Angestellten oder einem Angestellten von Alkermes, CRO, oder eines Studienstandorts. Ein direktes verwandtschaftliches Verhältnis gilt als: Ehepartner, Elternteil, Geschwisterkind, oder Kind unabhängig davon, ob biologisch oder adoptiert.</p> <p><u>Studienorte:</u> Die Studie wurde an etwa 125 Standorten in Nordamerika und Europa durchgeführt.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Langzeitbeobachtung der Sicherheit und Verträglichkeit von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RRMS.</p> <p><u>De Novo Patientinnen und Patienten:</u> Patientinnen und Patienten, welche neu in die Studie aufgenommen werden, erhalten zunächst von Tag 1 bis Tag 7 231 mg DRF BID. Ab Tag 8 erhalten diese dann 462 mg DRF BID.</p> <p><u>Rollover Patientinnen und Patienten:</u> Patientinnen und Patienten, welche bereits DMF oder DRF erhalten haben, starten an Tag 1 mit 462 mg DRF BID.</p> <p>Bei DRF handelt es sich um magensaftresistente, pH-sensitive Minitabletten mit verzögerter Freisetzung innerhalb einer Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) Kapsel zur oralen Einnahme.</p> <p>Die erste Gabe von DRF an Tag 1 (Visite 2) erfolgt durch das Studienpersonal, in Folge wird DRF durch das Studienpersonal bereitgestellt und die Patientinnen und Patienten nehmen DRF selbständig ein.</p> <p>DRF kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, die Patientinnen und Patienten werden jedoch angewiesen eine stark fettige und hochkalorische Mahlzeit zu vermeiden.</p>
5	Studienziel	<p>Primäre Zielkriterien</p> <p>1) Untersuchung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von DRF über bis zu 96 Wochen Behandlung in erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RRMS</p> <p>2) Untersuchung des zeitlichen Behandlungseffektes in erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RRMS, welche mit DRF behandelt wurden.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur	<p>MRT Endpunkte: Anzahl und Veränderung zu Baseline der GdE-Läsionen (Baseline, Woche 48 und Woche 96)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen seit der letzten Untersuchung</p> <p>Gesamtvolumen und Veränderung zu Baseline von T2-Läsionen</p> <p>Anzahl nicht verstärkter T1 hypointenser Läsionen seit der letzten Untersuchung</p> <p>Normalisiertes Gehirnvolumen und PBVC zu Woche 48 und Woche 96</p> <p>Klinische Endpunkte:</p> <p>Veränderung zu Baseline im EDSS-Score</p> <p>Total Score und 8 Subscores (FS-Scores): Pyramidenbahn; Kleinhirn; Hirnstamm; Sensorium; Blasen- und Mastdarmfunktionen; Sehfunktionen; zerebrale Funktionen und Andere</p> <p>Anteil an Patientinnen und Patienten, welche einen Schub bis Woche 96 erlitten haben</p> <p>Jährliche Schubrate zu Woche 96</p> <p>Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12-Wochen Behinderungsprogression</p> <p>Definiert als Anstieg des EDSS-Scores gegenüber einem Baseline-Wert von 0 um mindestens 1,5 Punkte; ein Anstieg von mindestens 1 Punkt bei einem Baseline-Wert zwischen 1,0 und einschließlich 5,5 Punkten bzw. ein Anstieg von 0,5 Punkten bei einem Baseline-Wert von 6,0 Punkten.</p> <p>Veränderung zu Baseline im T25-FW</p> <p>Anteil an Patientinnen und Patienten mit NEDA in Woche 96</p> <p>NEDA-3 und NEDA-4</p> <p>NEDA-3: Kein Schub, keine bestätigte 12-Wochen Behinderungsprogression, keine MRT Aktivität (siehe MRT Endpunkte)</p> <p>NEDA-4: NEDA-3 und durchschnittlicher jährlicher Verlust des Gehirnvolumens von weniger als 0,4 % PBVC</p> <p>Patient Reported Outcomes</p> <p>Veränderung zu Baseline im SF-12 (Einzel- und Gesamtscores) bis einschließlich Woche 96</p> <p>QoL-Messinstrument (basierend auf dem SF-36)</p> <p>SF-12 PCS und SF-12 MCS</p> <p>Veränderung zu Baseline im EQ-5D 5L VAS bis einschließlich Woche 96</p> <p>Sicherheit:</p> <p>UE</p> <p>TEAE nach SOC und PT</p> <p>TEAE nach SOC, PT und Schweregrad</p> <p>TEAE nach SOC, PT und Beziehung</p> <p>Im Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAE nach SOC und PT</p> <p>TEAE, welche bei mehr als 5 % der Patientinnen und Patienten auftraten nach SOC und PT</p> <p>SUE nach SOC und PT</p> <p>UE, welche zum Therapieabbruch geführt haben nach SOC und PT</p> <p>AESI nach SOC und PT</p> <p>Anaphylaxie und Angioödem (nur SUE) basierend auf dem SMQ (nur begrenzte Begriffe) „Anaphylaktische Reaktion“ und „Angioedema“</p> <p>Opportunistische Infektionen (UE und SUE) basierend auf 421 PT der SOC</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>„Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Untersuchungen“</p> <p>Infektionen (nur schwerwiegende Infektionen, einschließlich schwerwiegender opportunistischer Infektionen, der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“)</p> <p>Lymphopenie basierend auf der SMQ „Hämatopoetische Leukopenie“</p> <p>Malignitäten basierend auf der SMQ „Maligne oder unspezifizierte Tumoren“</p> <p>Prä-maligne Konditionen basierend auf der SMQ „Prämaligne Erkrankungen (SMQ)“</p> <p>Leberverletzung basierend auf dem SMQ: „Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs“, „Leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome“, „Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschaden bedingte Erkrankungen“ und „Hepatitis, nicht infektiös“</p> <p>Nierenschädigung basierend auf den SMQ: „Akutes Nierenversagen“ und „Tubulo-interstitielle Erkrankungen“</p> <p>Herzerkrankungen basierend auf der SOC „Herzerkrankungen“ einschließlich aller PT mit Ausnahme der High-Level Gruppen „Neubildungen des Herzens“ und „Kongenitale Herzerkrankungen“</p> <p>Potenzieller Missbrauch basierend auf einer Suche in MedDRA gemäß der Vorgaben der US-FDA Leitlinie einschließlich der Kategorien „potenzieller Missbrauch – Missbrauchsverhalten“, „potenzieller Missbrauch – unspezifisch“ und „mit Euphorie in Beziehung stehend“</p> <p>Gastrointestinale Verträglichkeit basierend auf den SMQ „Gastrointestinale unspezifische Entzündungen (nur begrenzte Begriffe)“ und „Gastrointestinale unspezifische Symptome und therapeutische Verfahren (nur begrenzte Begriffe)“, einschließlich der SUE in diesen Kategorien, sowie UE, die zum Abbruch der Therapie führten.</p> <p>Pankreatitis basierend auf den PT: „Pankreasenzyme erhöht“, „Pankreatitis akut“, „Pankreatitis“ und „Pankreatitis Rezidiv“ Todesfälle</p>
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	<p>Fallzahl:</p> <p>Es wurde keine formelle Fallzahlkalkulation für diese Studie durchgeführt. Unter Einbezug der International Council for Harmonisation Richtlinien zur Beurteilung der Sicherheit von Patientinnen und Patienten, die ein neuartiges Medikament erhalten, tragen etwa 1000 Patientinnen und Patienten bei, die Langzeitsicherheit von DRF zu beurteilen.</p> <p>Interimanalysen: Zwei Datenschnitte: 07.02.2020 01.09.2020</p> <p>Interimanalysen sind für behördliche Einreichungen vorgesehen.</p> <p>Studienabbruch:</p> <p>Eine Patientin oder ein Patient kann zu jeder Zeit von der Studie ausgeschlossen werden, wenn aus Sicht der Patientin oder des Patienten selbst, der Prüffärztin oder des Prüffarztes oder des Sponsors ein Verbleib in der Studie nicht im besten Interesse ist.</p> <p>Gründe für einen Studienabbruch beinhalten:</p> <p>UE Fehlende Wirksamkeit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lost to Follow-up</p> <p>Widerruf der Patientin oder des Patienten</p> <p>Abweichung vom Protokoll (Non-Compliance mit dem Studienmedikament oder der Studien Prozedur)</p> <p>Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüffarztes</p> <p>Schwangerschaft</p> <p>Studienabbruch durch den Sponsor</p> <p>Andere</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	Nicht zutreffend.
9	Verblindung	Keine Verblindung, offene Studie.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseinheit, analytische Methode)	<p>Kleinste Analyseeinheit: Patientin oder Patient</p> <p>Analytische Methode: Für die Wirksamkeitsanalysen wurde das FAS verwendet, definiert als jene Patientinnen und Patienten, welche mindestens eine Dosis von DRF erhalten und mindestens eine Post-Baseline-Wirksamkeitsauswertung haben. Für die Sicherheitsanalysen wurde die Sicherheits Population verwendet, definiert als jene Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis von DRF erhalten haben.</p> <p>Gruppen von Patientinnen und Patienten: De Novo Patientinnen und Patienten (Patientinnen und Patienten, welche neu in diese Studie aufgenommen wurden und zuvor weder DMF noch DRF erhalten haben) Rollover Patientinnen und Patienten (DMF) (Patientinnen und Patienten, welche zuvor bereits DMF erhalten haben) Rollover Patientinnen und Patienten (DRF) (Patientinnen und Patienten, welche zuvor bereits DRF erhalten haben)</p> <p>Subgruppen: Einfluss der Niere: Normal (≥ 90 mL/min/1,73 m²) Mild ($60 \leq - < 90$ mL/min/1,73 m²) Moderat – Schwer (< 60 mL/min/1,73 m²) Alter (Jahre): < 55 zu Baseline ≥ 55 zu Baseline</p>
11	Statistische Methoden	Allgemeine Statistische Methoden:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Im Allgemeinen werden zusammenfassende Statistiken (n, MW, SD, Median, Min, Max, Max für kontinuierliche Variablen, Anzahl und prozentualer Anteil der Patientinnen und Patienten pro Kategorie für kategorische Variablen) pro Rekrutierungsgruppe erstellt. Alle zusammenfassenden Tabellen basieren auf den beobachteten Daten und fehlende Werte werden, sofern nicht anders angegeben, nicht imputiert. Messungen von ungeplanten Visiten oder wiederholten Bewertungen werden nicht in den zusammenfassenden Tabellen oder Abbildungen pro Visite dargestellt. Derartige Werte sind jedoch Bestandteil der Abweichung des letzten Post-Baseline-Wertes während der Behandlung, der Analysen der potenziell klinisch signifikanten Post-Baseline-Werte und Listen von Patientinnen und Patienten, mit Ausnahme der Lymphozytenzahl. Für die Lymphozytenzahl wurden alle Post-Baseline-Visiten während der Behandlungsperiode den geplanten Visiten mittels Visitenfenstern zugeordnet. Der Start und das Ende des Visitenfensters wurden über den Mittelpunkt der vorherigen/nachfolgenden Visiten definiert. Wenn mehrere zulässige Untersuchungen der gleichen geplanten Visite zugeordnet wurden, wurde der Wert, welcher am nächsten an der geplanten Visite lag, in der zusammenfassenden Analyse pro Visite verwendet. Wenn mehrere Untersuchungen den gleichen Abstand zur geplanten Visite hatten, wurde die letzte Untersuchung verwendet.</p> <p>Die Rohdaten für die zusammenfassenden Tabellen und statistischen Analysen werden als Datenlisten von Patientinnen und Patienten dargestellt.</p> <p>Fehlende Daten (Sensitivitätsanalyse):</p> <p>Für den Endpunkt der GdE Läsionen wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Imputation verwendet die bei der Patientin oder dem Patienten beobachteten Post-Baseline-Werte unter der Annahme, dass sich Läsionen mit konstanter Rate entwickeln. Wenn eine Patientin oder ein Patient beispielsweise 1 GdE Läsion zu Baseline und 2 GdE Läsionen beim Woche 48 Scan hat und der Scan zu Woche 96 fehlt, wird dieser Wert mit 3 imputiert, da die Zeit zwischen Baseline und Woche 48 die gleiche ist wie zwischen Woche 48 und Woche 96. Für Patientinnen und Patienten ohne Post-Baseline-Wert wird keine Imputation vorgenommen. Jegliche imputierten Werte, die größer als der größte beobachtete Wert werden gemäß des größten beobachteten Wertes trunziert.</p>
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe nachfolgend an diese Tabelle
13	Rekrutierung	Erste Patientin oder erster Patient behandelt: 16.12.2015 Ende der Studie: laufend (Stand: 04.03.2021)
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	<p>Einarmige Studie</p> <p>Es wird zwischen folgenden Patientengruppen unterschieden:</p> <p>De Novo Patientinnen und Patienten (Patientinnen und Patienten, welche neu in diese Studie aufgenommen wurden und zuvor weder DMF noch DRF erhalten haben)</p> <p>Rollover- Patientinnen und Patienten (DMF) (Patientinnen und Patienten, welche zuvor bereits DMF erhalten haben)</p> <p>Rollover- Patientinnen und Patienten (DRF) (Patientinnen und Patienten,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		welche zuvor bereits DRF erhalten haben
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	<u>Eingeschlossene Patientinnen und Patienten (Gesamt): 1057</u> De Novo Patientinnen und Patienten: 593 Rollover Patientinnen und Patienten (DMF): 225 Rollover Patientinnen und Patienten (DRF): 239 <u>Patientinnen und Patienten in den Sicherheitsanalysen (Sicherheitspopulation): 1057</u> De Novo Patientinnen und Patienten: 593 Rollover Patientinnen und Patienten (DMF): 225 Rollover Patientinnen und Patienten (DRF): 239 <u>Patientinnen und Patienten in den Wirksamkeitsanalysen (FAS Population): 1041</u> De Novo Patientinnen und Patienten: 582 Rollover Patientinnen und Patienten (DMF): 224 Rollover Patientinnen und Patienten (DRF): 235

^a: nach TREND 2004.

AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); BID: *Bis In Die* (zweimal täglich); CRO: Contract Research Organization (Auftragsforschungsinstitut); DMF: Dimethylfumarat; DRF: Diroximelfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D 5L: Euroqol Group Health Outcome Measure (5-Level); FAS: Full Analysis Set; FDA: Food and Drug Administration; FS: Funktionssystemscore; GdE: Gadolinium-Enhancing (Gadolinium-verstärkte); Max: Maximum; MCS: Mental Component Summary; Min: Minimum; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NEDA: No Evidence of Disease Activity; PBVC: Percent Brain Volume Change (prozentuale Änderung des Gehirnvolumens); PCS: Physical Component Summary; PT: Preferred Terms nach MedDRA; QoL: Quality of Life (Lebensqualität); RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose); SD: Standardabweichung; SF-12: Short Form Health Survey-12; SMQ: Standardised MedDRA Queries, SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event (therapiebezogenes unerwünschtes Ereignis); UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal (Oberer Normbereich); VAS: Visuelle Analogskala

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

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

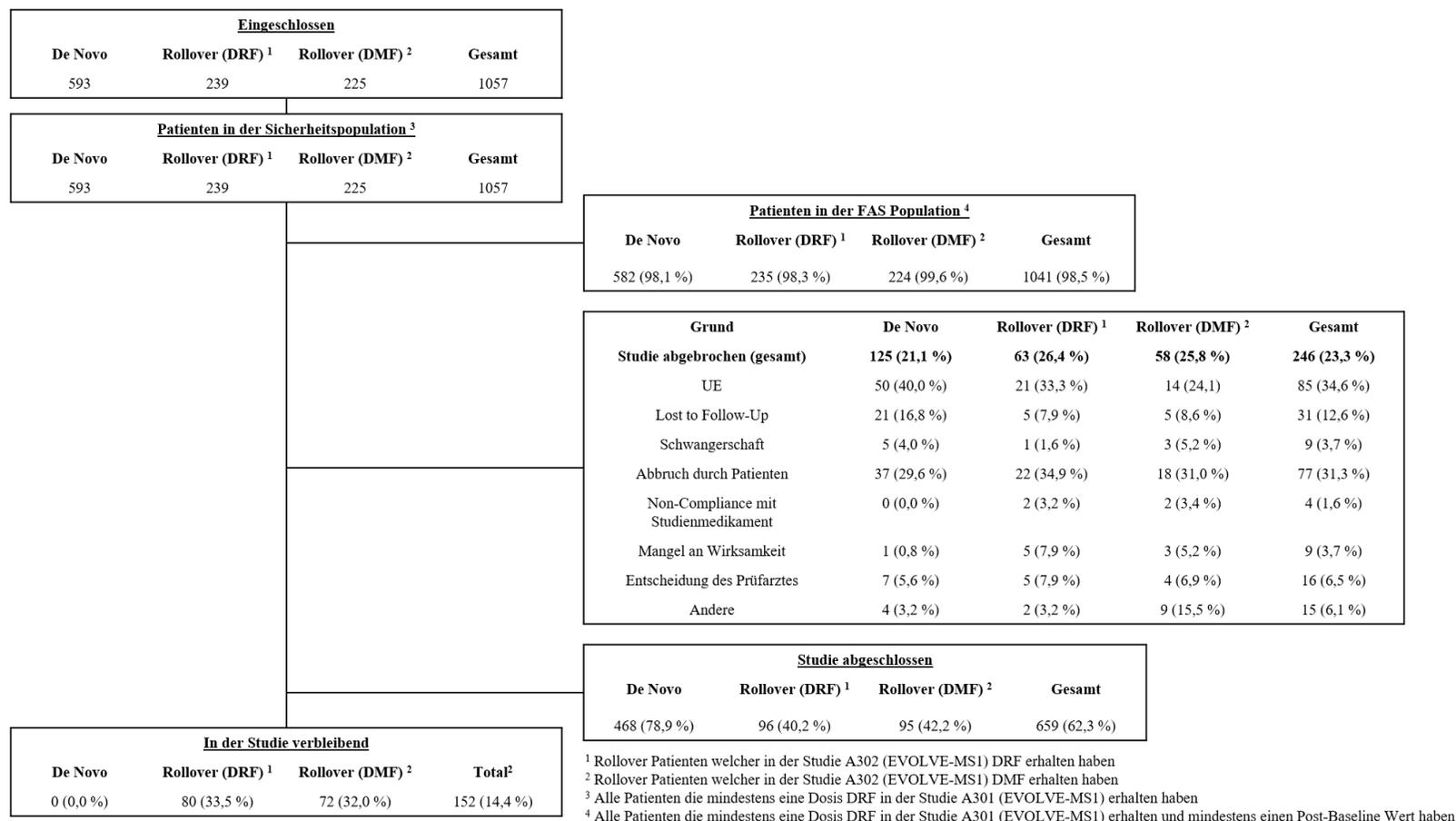


Abbildung 4-19: Patientenfluss – EVOLVE-MS-1

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird an dieser Stelle auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DECIDE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel</p> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Überlegenheit von Daclizumab im Vergleich zu IFN β-1a bei der Verhinderung von MS-Schüben bei Patientinnen und Patienten mit RRMS. <p>Sekundäres Ziel</p> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Überlegenheit von Daclizumab im Vergleich zu IFN β-1a bei der Verlangsamung des funktionellen Abbaus und der Behinderungsprogression sowie bei der Erhaltung der Lebensqualität in dieser Patientenpopulation. <p>Weitere Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> Überwachung der Sicherheit und Verträglichkeit von Daclizumab. Messung des Talspiegels von Daclizumab. Überwachung der Immunogenität. Bestimmung der Wirksamkeit von Daclizumab im Vergleich zu IFN β-1a bei der Verlangsamung des kognitiven, visuellen und körperlichen Abbaus sowie bei der Reduktion der Gehirnatrophie. Bewertung von pharmakodynamischen Parametern, die mit einem Ansprechen auf die Behandlung in dieser Population verbunden sein können.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie 205MS301 (DECIDE) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Daclizumab als Monotherapie im Vergleich zu AvonexTM (IFN β-1a) bei Patientinnen und Patienten mit RRMS bestimmte. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 auf den folgenden Therapien über 96 bis 144 Wochen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gruppe 1 – Daclizumab 150 mg s. c. alle vier Wochen + IFN β-1a 30 μg i. m. Placebo (A-PLC) i. m. jede Woche Gruppe 2 – IFN β-1a 30 μg i. m. jede Woche + Daclizumab Placebo (D-PLC) s. c. alle vier Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es wurden im Verlauf der Studie drei Amendments umgesetzt. Alle Änderungen wurden von der Ethikkommission genehmigt.</p> <p>Amendment 1 (27. Mai 2011)</p> <ul style="list-style-type: none"> Erhöhte Überwachung von Laborparametern bezüglich der Leberfunktion (Leberfunktionstests [LFTs] werden monatlich im Laufe der Behandlungsperiode beurteilt) und Aktualisierung der Kriterien für eine vorübergehende Aussetzung bzw. Abbruch der Studienbehandlung von Patientinnen und Patienten, die Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Gesamt-Bilirubin haben. Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die endgültig die Studienbehandlung aufgrund erhöhter LFTs einstellen müssen, werden auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mögliche toxikologische, infektiöse, immunologische und metabolische Ursachen von Leberschäden untersucht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung von zusätzlichen Richtlinien für Studienprüfärztinnen und Studienprüfärzte über die Bewertung und das Management von kutanen Ereignissen. • Erhöhung der Fallzahl der Studie von 1500 auf 1800 Patientinnen und Patienten, basierend auf aktuellen klinischen Studien, die auf geringere jährliche Schubraten für die IFN β-1a-Gruppe hinweisen. <p>Amendment 2 (10. März 2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersagung gleichzeitiger Behandlung mit Medikamenten, die mit Lebertoxizität oder kutanen Überempfindlichkeitsreaktionen in Verbindung gebracht werden. • Bereitstellung der Leberfunktionsergebnisse an den behandelnden Neurologinnen und Neurologen, bevor die Studienmedikation verabreicht wird. <p>Amendment 3 (29. April 2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Definition und Rangordnung von einigen sekundären und tertiären Endpunkten. • Aktualisierung der statistischen Analysen im Protokoll: In der Version 1 des Protokolls wurde festgelegt, dass die Wirksamkeitsanalysen bei einem Signifikanzniveau von 0,04 getestet werden. Bei einem negativen Ergebnis wurden sie bei einem Signifikanzniveau von 0,01 in einer Subgruppe getestet, die zu Studienbeginn auf Daclizumab positiv reagiert hat. Auf Basis der Ergebnisse aus explorativen Analysen der Biomarker in der Studie 205MS201 und in Übereinstimmung mit dem Originaldesign der Studie, änderte der Sponsor anschließend das Protokoll der Studie am 29. April 2013 (ca. 11 Monate vor dem Ende der Behandlungsphase der Studie). Der Verweis auf die Subgruppen, die zum Studienbeginn auf Daclizumab positiv reagiert haben, wurde entfernt. Es wurde klargestellt, dass alle Wirksamkeitsanalysen in der Studie bei einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer sollten in der Lage sein, den Zweck und die Risiken der Studie zu verstehen. Sie mussten eine unterschriebene und datierte Einwilligungserklärung und eine Autorisierung für die Benutzung der geschützten Gesundheitsinformationen in Übereinstimmung mit nationalen und lokalen Schutzbestimmungen abgeben. • Alter zwischen einschließlich 18 und 55 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligung. • Bestätigte RRMS-Diagnose nach McDonald-Kriterien Nummer eins bis vier und ein kraniales MRT, welches die Läsion(en) zeigt (wenn ein vorheriger Scan zur Verfügung stand, konnte dieser verwendet werden; wenn ein vorheriger Scan nicht verfügbar war, wurde einer zu Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durchgeführt).</p> <ul style="list-style-type: none"> • EDSS-Wert zwischen einschließlich 0,0 und 5,0 zu Studienbeginn. • Eine der folgenden Kriterien bezogen auf die Krankheitsaktivität: <ol style="list-style-type: none"> a) Zwei oder mehr klinische Schübe in den letzten drei Jahren mit mindestens einem klinischen Schub in den letzten 12 Monaten vor der Randomisierung. <p>Oder</p> <ol style="list-style-type: none"> b) Ein oder mehrere klinische Schübe und ein oder mehrere neue Läsionen im MRT (GdE- und/oder T2-hyperintense Läsionen) innerhalb der letzten zwei Jahre mit mindestens einem Ereignis in den 12 Monaten vor der Randomisierung. Die neue MRT-Läsion muss unterschiedlich von einer mit dem klinischen Schub assoziierten Läsion sein. Das MRT zu Studienbeginn konnte verwendet werden, um das Kriterium zu erfüllen. <p>Hinweis: Ein klinischer Schub wurde definiert als neurologische Zeichen und/oder Symptome, die in der Krankenakte mit einer Dauer von mindestens 24 Stunden dokumentiert wurden. Der klinische Schub musste von der Studienprüfärztin oder vom Studienprüfarzt oder der behandelnden Neurologin oder dem behandelnden Neurologen als konsistent mit einem MS-Schub bestimmt werden. Wenn die Aufnahme auf einer neuen MRT-Läsion beruhte, musste die Aktivität durch das zentrale MRT-Lesezentrum überprüft werden.</p> • Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine wirksame Empfängnisverhütung während der Studie und über die folgenden vier Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation einnehmen. <p>Ausschlusskriterien</p> <p><u>Krankheitsgeschichte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer primär progredienten, sekundär progredienten oder progredienten schubförmigen MS. Diese Diagnosen wurden gestellt, wenn eine kontinuierliche Verschlechterung der Erkrankung über mindestens drei Monate stattfand. Die Patientinnen und Patienten mit diesen Diagnosen konnten möglicherweise auch überlagerte Schübe haben, wurden jedoch von Patientinnen und Patienten mit RRMS durch das Fehlen von klinisch stabilen Perioden oder klinischer Verbesserung unterschieden. • Bekannte Intoleranz, Kontraindikation oder Vorgeschichte einer Non-Compliance gegenüber IFN β-1a. • Hinweis: Aktuelle oder derzeitige Anwendung zugelassener IFN β-Präparate gegen MS, einschließlich AvonexTM, wurde erlaubt, solange diese Anwendung gemäß den lokalen Fachinformationen stattgefunden hat. • Vorgeschichte einer Malignität; jedoch wurde denjenigen Patientinnen und Patienten mit einer Vorgeschichte eines exzidierten oder behandelten Basalzellkarzinoms sowie weniger als drei Plattenepithelkarzinomen die Teilnahme an

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dieser Studie erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte schwerer Allergien oder anaphylaktischer Reaktionen. • Bekannte Hypersensitivität auf die Studienmedikation oder ihre Hilfsstoffe. • Vorgeschichte von abnormalen Laborergebnissen, die nach Prüferärztin oder Prüferarzt auf eine signifikante kardiale, endokrine, hämatologische, hepatische, immunologische, metabolische, urologische, pulmonale, gastrointestinale, dermatologische, psychiatrische, renale, neurologische (außer MS) und/oder andere schwere Erkrankung hinweisen, welche die Verabreichung von Daclizumab oder IFN β-1a ausschließen. • HIV oder andere Erkrankungen einhergehend mit Immundefizienz. • Vorgeschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauch (definiert von Prüferärztin oder Prüferarzt) innerhalb von zwei Jahren vor der Randomisierung. • Vorgeschichte einer Erkrankung mit Krampfanfällen oder unerklärlicher Blackouts sowie eines Krampfanfalls innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn. • Vorgeschichte von Suizidgedanken oder einer Episode klinisch schwerer Depression (wie von Prüferärztin oder Prüferarzt bestimmt) innerhalb von drei Monaten vor Tag 1. • Anmerkung: Patientinnen und Patienten, die eine gegenwärtige Therapie mit Antidepressiva erhielten, wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, es sei denn, die Medikation wurde innerhalb der letzten sechs Monate vor Studienbeginn erhöht. • Vorliegen eines MS-Schubs, der innerhalb von 50 Tagen vor der Randomisierung stattfand und/oder eines vorherigen Schubs, von dem sich die Patientin oder der Patient vor der Randomisierung noch nicht erholt hatte. • Vorgeschichte oder positiver Test auf Hepatitis B und Hepatitis C. • Varicella oder Herpes Zoster oder andere schwere virale Infektionen innerhalb von sechs Wochen vor dem Screening. • Exposition von Varicella Zoster innerhalb von 21 Tagen vor dem Screening. • Einer der folgenden abnormalen Blutwerte bei Screening: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin ≤ 90 g/dl ○ Thrombozyten $\leq 100 \times 10^9/l$ ○ Lymphozyten $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ○ Neutrophile $\leq 1,5 \times 10^9/l$ ○ ALT, AST oder GGT $\geq 2 \times$ ULN ○ Serum-Kreatinin \geq ULN <p><u>Behandlungsvorgeschichte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine vorherige Behandlung mit Daclizumab oder anderen Anti-CD25 monoklonalen Antikörpern. • Jede Art von Lebendimpfstoff vier Wochen vor der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierung einschließlich, aber nicht beschränkt auf Masern/Mumps/Röteln, Varicella Zoster, oraler Polio-Impfung und nasaler Influenza-Impfung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infektion (virale, bakterielle oder Pilzinfektion), die einen Krankenhausaufenthalt oder intravenöse Antibiotika innerhalb von acht Wochen vor der Randomisierung erforderte. • Frühere Behandlung mit einer der folgenden Medikationen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vollständige lymphatische Bestrahlung ○ Cladribin ○ T-Zell- oder T-Zell-Rezeptor-Impfung ○ Jeder therapeutische monoklonale Antikörper, mit Ausnahme von Natalizumab • Frühere Behandlung mit Mitoxantron, Cyclophosphamid, Fingolimod oder Natalizumab innerhalb eines Jahres vor der Randomisierung. • Frühere Behandlung mit einer der folgenden Medikationen oder mit einem der folgenden Verfahren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ciclosporin ○ Azathioprin ○ Methotrexat ○ Mycophenolatmofetil ○ Immunglobulin (i. v.) ○ Plasmapherese oder Zytopherese • Behandlung mit einer der folgenden Medikationen innerhalb der letzten 30 Tagen vor Randomisierung <ul style="list-style-type: none"> ○ Kortikosteroid-Behandlung (i. v.) ○ Kortikosteroid-Behandlung (oral) ○ Glatirameracetat <p>Anmerkung: Bei Patienten, die ein genehmigtes IFN β-Präparat bekamen, fand keine Washout-Periode vor der Randomisierung statt, die IFN β-Medikation musste jedoch vor der Randomisierung abgesetzt werden.</p> • Behandlungsbeginn oder Dosisanpassung von im Handel erhältlichem Fampridin (mit verzögerter Freisetzung [SR]) innerhalb der letzten 90 Tage. <p>Anmerkung: Patientinnen oder Patienten, die länger als 90 Tage auf einer stabilen Dosis von Fampridin-SR waren, wurden nicht ausgeschlossen. Die Anwendung von Gemischen oder anderen Formulierungen mit 4-Aminopyridin war nicht erlaubt.</p> • Patienten, die Valproinsäure, Carbamazepin, Lamotrigin oder Phenytoin einnehmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen oder Patienten, die mit einem dieser Medikamente für weniger als sechs Monate vor der Randomisierung behandelt wurden, wurden aus der Studie ausgeschlossen, es sei denn die Medikation wurde vor der Randomisierung abgesetzt.* ○ Patientinnen oder Patienten, die mit zwei oder mehr dieser Medikamente für mehr als sechs Monate vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Randomisierung behandelt worden sind, wurden aus der Studie ausgeschlossen, es sei denn die Medikation wurde auf ≤ 1 Medikament vor der Randomisierung reduziert.*</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen oder Patienten, die eine Dosisescalation eines dieser Medikamente innerhalb von sechs Monaten vor der Randomisierung erhalten haben, wurden von der Studie ausgeschlossen, sofern sie nicht auf eine vorherige Dosis umgestellt wurden, die für mindestens sechs Monate vor der Randomisierung angewendet wurde oder sofern sie die Einnahme der Medikamente vor der Randomisierung eingestellt haben.* <p>* Betroffene Patientinnen und Patienten konnten eine alternative Medikation erhalten, sofern diese durch das Protokoll genehmigt war.</p> <p>Hinweis: Patientinnen und Patienten, die eine dieser Medikationen in einer stabilen Dosis für mindestens sechs aufeinander folgende Monate vor der Randomisierung eingenommen haben, durften diese weiterhin einnehmen und waren berechtigt, an der Studie teilzunehmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Patientinnen oder Patienten, die mit Isoniazid, Propylthiouracil oder Nimesulid zum Zeitpunkt der Randomisierung behandelt wurden und nicht in der Lage waren, die Medikation abzusetzen oder auf alternative Medikationen, die vom Studienprotokoll erlaubt waren, vor Beginn der Studienbehandlung zu wechseln. <p><u>Sonstige</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Schwangerschaft oder Stillzeit. ● Weibliche Patientinnen, die während der Studie eine Schwangerschaft planten. ● Vorherige Teilnahme an der Studie. ● Patientinnen und Patienten, für die eine MRT kontraindiziert ist, d. h. Patientinnen und Patienten, die einen Herzschrittmacher oder andere implantierte Metallgeräte haben, allergisch auf Gadolinium sind oder an Klaustrophobie leiden, die nicht medikamentös behandelt werden kann. ● Unwilligkeit oder Unfähigkeit die Anforderungen des Protokolls zu erfüllen, einschließlich jedes Zustandes (körperlich, geistig oder sozial), der die Fähigkeit beeinträchtigt, die Protokollanforderungen zu erfüllen. ● Andere medizinische Gründe, welche den Patientinnen und Patienten nach Ansicht der Prüffärztin oder des Prüfarztes und/oder Biogen ungeeignet für den Eintritt in die Studie machen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Es wurden drei Studienkomitees gegründet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Advisory Commitee (wissenschaftliche und medizinische Leitung, Administration) ● Data Safety Monitoring Board (Überprüfung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheitsdaten)</p> <ul style="list-style-type: none"> Independent Neurology Evaluation Committee (unabhängige, verblindete Schubbewertung [INEC]) <p>Die Studie wurde in 246 Studienzentren in 28 Ländern (USA, Kanada, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Italien, Spanien, Schweden, Schweiz, Großbritannien, Australien, Israel, Tschechien, Georgien, Ungarn, Moldawien, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Ukraine, Argentinien, Brasilien, Indien und Mexiko) durchgeführt.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Die Behandlungsperiode in der Studie umfasste mindestens 96 Wochen und längstens 144 Wochen. Sobald die zuletzt eingeschlossene Patientin oder der zuletzt eingeschlossene Patient seinen letzten Studienbesuch in Woche 96 hatte, wurde für alle Patientinnen und Patienten die Studie beendet. Patientinnen und Patienten, die die Behandlungsperiode beendeten und die Einschlusskriterien der Open-Label-Erweiterungsstudie 205MS303 erfüllten, setzten die Behandlung mit Daclizumab fort. Patientinnen und Patienten, die nicht an der Open-Label-Erweiterungsstudie teilnahmen, verblieben in einer 24-wöchigen verblindeten Sicherheits-Follow-up-Periode.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten wurden in einem 1 : 1-Verhältnis randomisiert:</p> <p>Gruppe 1: Daclizumab 150 mg s. c. einmal alle vier Wochen plus A-PLC i. m. einmal wöchentlich über 96 bis 144 Wochen</p> <p>Gruppe 2: IFN β-1a 30 μg i. m. einmal wöchentlich sowie D-PLC s. c. einmal alle vier Wochen über 96 bis 144 Wochen</p> <p>Wenn ein Schub vermutet wurde, musste sich die Patientin oder der Patient einer außerplanmäßigen Beurteilung des Schubs unterziehen.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen und in der Studie für die Follow-up-Periode blieben, hatten einen modifizierten Zeitplan für die Bewertung. Patientinnen und Patienten, die diesem modifizierten Besuchsplan nicht zugestimmt haben, sollten mindestens sechs Monate Follow-up erhalten.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> Jährliche Schubrate. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl neuer oder neu vergrößernder T2-hyperintenser Läsionen über 96 Wochen. Anteil der Patientinnen und Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS (12-Wochen-Bestätigung). Eine bestätigte Behinderungsprogression war definiert als ein Anstieg um mindestens einen Punkt seit Studienbeginn, wenn der Wert bei Studienbeginn $\geq 1,0$ betrug oder als Anstieg um mindestens 1,5 Punkte seit Studienbeginn, wenn der Wert bei Studienbeginn = 0 betrug (anhaltend über 12 Wochen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der schubfreien Patientinnen und Patienten. • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung $\geq 7,5$ Punkte seit Studienbeginn im MSIS-29 Physical Impact Score in Woche 96. <p>Tertiäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit. • Anteil der Patientinnen und Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS (24-Wochen-Bestätigung). • Sehfähigkeit gemessen mittels des Visual Function Tests (VFT). • Behinderungsprogression mittels Multiple Sclerosis Functional Composite Score (MSFC). • Änderung im Timed 25-Foot Walk (T25-FW), 9-Hole Peg Test (9HPT) und 3-Second Paced Auditory Serial Addition Test Score (PASAT 3). • Änderung in der mündlichen Version des Symbol Digit Modalities Test (SDMT). • Änderung des EDSS-Werts. • Anzahl der Patientinnen und Patienten, die keine Krankheitsaktivität aufweisen. • Änderung der Lebensqualität mittels European Quality of Life (EQ-5D und EQ-5D VAS), MSIS-29 Psychological Impact Score und MSIS-29 Physical Impact Score. • Gehirnatrophie. • Gesamtanzahl und Gesamtvolumen der neuen T1-hypointensen Läsionen, T2-hyperintensen Läsionen und GdE-Läsionen. • Änderung in CD56^{bright} NK-Zellen, CD4⁺-T-Zellen und FOXP3⁺-T-Zellen. • Healthcare Resource Utilization. <p>Vor der Aufnahme der ersten Patientin oder des ersten Patienten wurde an jedem Studienzentrum das Studienpersonal geschult. Während der Studie oder der Kontrollbesuche wurde das Studienpersonal weiter mit Hilfe von Online-Schulungen unterrichtet.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Amendments unter Punkt 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Patientinnen und Patienten wurden in die Gruppen Daclizumab oder IFN β-1a im Verhältnis 1 : 1 randomisiert.</p> <p>Die Stichprobengröße in Höhe von 900 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsgruppe würde eine 90 %-ige statistische Power liefern, um eine Reduktion in Höhe von 24 % bei den jährlichen Schubraten zwischen den Patientinnen und Patienten mit einer Daclizumab-Behandlung und einer IFN β-1a-Behandlung auf Basis eines negativen binomialen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Regressionsmodells mit einem 5 %-igen Typ-1-Fehler zu ermitteln. Für die Berechnungen wurde eine Drop-Out-Rate von 21 %, ein durchschnittlicher Follow-up von 2,4 Jahren und eine jährliche Schubrate von 0,27 in der IFN β -1a-Gruppe angenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen vorgenommen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein Interaktives Voice-Response-System (Sprachsteuerungssystem [IVRS]) generiert. Es wurden keine Code-Break-Karten für die Unterbrechung der Verblindung zur Verfügung gestellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Studienzentrum und früherer Anwendung von IFN β stratifiziert, indem eine permutierte Blockrandomisierung benutzt wurde. Das IVRS hat bei der Randomisierung jeder Patientin und jedem Patienten eine einzigartige sechsstellige Identifikationsnummer zugeordnet.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch das IVRS generiert. Den Studienzentren wurden keine Code-Break-Karten für die Unterbrechung der Verblindung zur Verfügung gestellt. Die Randomisierung wurde nach Studienzentrum und früherer Anwendung von IFN β stratifiziert, indem eine permutierte Blockrandomisierung benutzt wurde. Das IVRS hat bei der Randomisierung jeder Patientin und jedem Patienten eine einzigartige sechsstellige Identifikationsnummer zugeordnet. Der Arzneimittelbedarf wurde durch die Kit-Nummer identifiziert, die vom IVRS vorgegeben wurde.
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 Patientinnen und Patienten wurden bei Studienbeginn (Woche 0) randomisiert, nachdem die Prüferärztin oder der Prüferarzt die Eignung (nach Ein-/Ausschlusskriterien) festgestellt hat. Patientinnen und Patienten, die die Studie abgebrochen hatten, wurden nicht ersetzt. Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch das IVRS generiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Alle Patientinnen und Patienten und das gesamte Studienpersonal waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch das IVRS generiert. Den Studienzentren wurden keine Code-Break-Karten für die Unterbrechung der Verblindung zur Verfügung gestellt. Alle Patientinnen und Patienten wurden aufgefordert eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>prophylaktische Behandlung der grippeähnlichen Symptome in den ersten 24 Wochen der Therapie einzunehmen, um eine mögliche Entblindung zu minimieren, die aufgrund der An- oder Abwesenheit dieser bekannten Nebenwirkung der IFN β-Behandlung auftreten könnte.</p> <p>Das Studienpersonal wurde über die Gruppenzuteilung einzelner Patientinnen oder Patienten nicht informiert. Die Entblindung geschah im Falle eines medizinischen Notfalls. Um die Aufrechterhaltung der Verblindung während der klinischen Behandlung und Bewertung zu gewährleisten, führte separates, ebenfalls verblindetes Personal die Behandlung und die Wirksamkeitsprüfungen durch.</p> <p>Die Studienmedikation wurde an einem sicheren, überwachten und verschlossenen Standort aufbewahrt.</p> <p>Der Arzneimittelbedarf wurde durch die Kit-Nummer identifiziert, die vom IVRS vorgegeben wurde.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Jede Patientin und jeder Patient erhielt eine i. m. Injektion Daclizumab 150 mg oder D-PLC s. c. alle vier Wochen und eine s. c Injektion IFN β -1a 30 μ g oder A-PLC i. m. jede Woche. Das „Double-Dummy“-Design der Studie wurde so konzipiert, um einer möglichen Entblindung durch die Darreichungsform und die Häufigkeit der Anwendung entgegenzusteuern.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeit</p> <p>Die primären und sekundären Endpunkte wurden auf Basis der ITT-Population und der per-Protokoll-Population ausgewertet.</p> <p>Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte anhand eines negativen Binomial-Regressionsmodells, das um die Faktoren „Schubrate zu Studienbeginn“, „Vorgeschichte mit früherer IFN-β-Behandlung“, „EDSS zu Studienbeginn (EDSS \leq 2,5 vs. EDSS $>$ 2,5)“ und „Alter zu Studienbeginn (\leq 35 Jahre vs. $>$ 35 Jahre)“ adjustiert wurde.</p> <p>Die Endpunkte wurden im Allgemeinen anhand MS-gebräuchlicher statistischer Methoden ausgewertet (z. B. negative Binomial-Regression (Anzahl der T2-hyperintensen Läsionen), Cox Proportional Hazard Model, Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Schätzer (Krankheitsprogression mittels EDSS, Anteil der Patientinnen und Patienten, die schubfrei waren), logistische Regression (Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung von \geq 7,5 Punkten im MSIS-29 (Physical Impact Score))). Die primäre Analyse schließt die Daten nach dem Wechsel auf ein alternatives MS-Medikament aus.</p> <p>Ein geschlossenes Testverfahren wurde benutzt, um die Vielzahl der sekundären Endpunkte zu steuern. Die Endpunkte waren priorisiert und wenn keine Signifikanz für einen Endpunkt erreicht wurde, waren alle Endpunkte eines niedrigeren Rangs nicht statistisch signifikant. Es wurden nominale p-Werte dargestellt.</p> <p>Tertiäre Endpunkte enthalten eine Angleichung für multiple Vergleiche und Endpunkte. Alle p-Werte sind nominale p-Werte.</p> <p>Weitere Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen.</p> <p>Jährliche Schubrate</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Analysen beruhen auf dem gleichen statistischen Modell für die primäre Analyse, jedoch mit dem Unterschied, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle per-Protokoll definierten Schübe (inklusive den nicht INEC konformen, die von Prüferärztin oder Prüferarzt bestätigt wurden, betrachtet wurden; • die per-Protokoll-Population ausgewertet wurde; • alle Schübe bis zum Ende der Studie anstatt bis zum Ende der Behandlungsperiode betrachtet wurden; • alle Schübe, die beim Start einer alternativen Medikation bis zum Ende der Behandlungsperiode oder 96 Wochen nach der ersten Dosis auftraten, betrachtet wurden; • die Auswertung mit Hilfe des Poisson-Regressionsmodells anstatt des negativen Binomial-Regressionsmodells durchgeführt wurde; • alle Schübe, inklusive aller INEC-konformen Schübe und den Schüben der Follow-up-Periode, die nach dem Wechsel auf eine alternative MS-Medikation aufgetreten sind, betrachtet wurden. <p>Zusätzlich wurden Post-hoc-Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Analysen beruhen auf dem gleichen statistischen Modell für die primäre Analyse, jedoch mit dem Unterschied, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Patientinnen und Patienten mit und ohne grippeähnliche Symptome ausgewertet wurden; • die Analyse auf den von den Patientinnen und Patienten gemeldeten Schüben basierte; • die Analyse auf der Vorgeschichte der Krankheitsaktivität bei Studienbeginn basierte; • die Studienausschlüsse aufgrund eines unbefriedigenden therapeutischen Effektes und der Verwendung alternativer MS-Medikation als Ereignis in den adjustierten jährlichen Schubraten enthalten sind; • die Patientinnen und Patienten aus den Studienzentren 453 und 235 ausgeschlossen wurden. <p>Anzahl neuer oder neu vergrößernder T2-hyperintenser Läsionen über 96 Wochen</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem gleichen statistischen Modell, jedoch mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die per-Protokoll-Population ausgewertet wurde. Die fehlenden Werte wurden mit einem Vorhersagewert aus dem negativen Binomial-Regressionsmodell kalkuliert; • die fehlenden Werte mit einem Vorhersagewert aus dem negativen Binomial-Regressionsmodell imputiert wurden; • alle beobachteten Ergebnisse betrachtet wurden; • eine multiple Imputation der fehlenden Ergebnisse benutzt wurde; • alle beobachteten Ergebnissen betrachtet wurden, inklusive der Ergebnisse, die nach dem Wechsel auf eine alternative Medikation gesammelt wurden. <p>Zusätzlich wurde eine Post-hoc-Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Analyse beruht auf dem gleichen statistischen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Modell, jedoch mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten aus den Studienzentren 453 und 235 ausgeschlossen wurden. <p>Anteil der Patientinnen und Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression mittels EDSS (12-Wochen-Bestätigung)</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem gleichen statistischen Modell, jedoch mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression, die die Kriterien für eine vorläufige Behinderungsprogression erfüllt haben und dann aus der Studie ausgeschieden sind, mit der Hilfe multipler Imputation dazugerechnet wurden; • die Behinderungsprogression, unter der Annahme, dass die vorläufige Progression ohne bestätigte EDSS-Bewertung > 74 Tage nach der vorläufigen Progression bestätigt wurde; • die Behinderungsprogression nicht berücksichtigt wurde, wenn sie während eines Schubs aufgetreten ist. Hiermit wurde beurteilt, ob der Behandlungseffekt von Daclizumab auf die Behinderungsprogression in erster Linie auf der Reduktion der Behinderungsschübe beruht; • die per-Protokoll-Population mit Hilfe multipler Imputation ausgewertet wurde. <p>Zusätzlich wurde eine Post-hoc-Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Analyse beruht auf dem gleichen statistischen Modell, jedoch mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten aus den Studienzentren 453 und 235 ausgeschlossen wurden. <p>Anteil der Patientinnen und Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression mittels EDSS (24-Wochen-Bestätigung)</p> <p>Die durchgeführten Analysen sind Post-hoc definiert. Diese beruhen auf dem gleichen statistischen Modell, jedoch mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die vorläufige Behinderungsprogression ohne bestätigte Bewertung als bestätigt eingeschlossen wurde; • nur dauerhafte Behinderungsprogression eingeschlossen wurde. <p>Anteil der Patientinnen und Patienten, die schubfrei waren</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem gleichen statistischen Modell, jedoch mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle Schübe (INEC-konform) bis zum LPLV (Last Patient Last Visit) betrachtet wurden; • alle Schübe (inklusive der nicht INEC-konformen), die von Prüferärztin oder Prüferarzt bestätigt wurden, betrachtet wurden; • die per-Protokoll-Population ausgewertet wurde. <p>Zusätzlich wurde eine Post-hoc-Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Analyse beruht auf dem gleichen statistischen Modell, jedoch mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten aus den Studienzentren 453 und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>235 ausgeschlossen wurden.</p> <p>Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um $\geq 7,5$ Punkte im MSIS-29 Physical Impact Score nach 96 Wochen</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem gleichen statistischen Modell, jedoch mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die per-Protokoll-Population ausgewertet wurde; • alle beobachteten Ergebnisse betrachtet wurden. <p>Zusätzlich wurde eine Post-hoc-Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Analyse beruht auf dem gleichen statistischen Modell, jedoch mit dem Unterschied zur primären Analyse, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten aus den Studienzentren 453 und 235 ausgeschlossen wurden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden plangemäß für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt. Die Untergruppen wurden durch die folgenden demographischen und Baseline-MS-Merkmale definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Alter zu Studienbeginn (≤ 35 Jahre vs. > 35 Jahre) • Geografische Region • Gewicht ($<$ Medianwert vs. \geq Medianwert) • Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten (≤ 1 vs. ≥ 2) • Anzahl der Schübe in den letzten drei Jahren (≤ 2 vs. ≥ 3) • EDSS zu Studienbeginn (EDSS $\leq 2,5$ vs. EDSS $> 2,5$) • GdE-anreichernde Läsionen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) • IFN β-Vorbehandlung (ja vs. nein) • Immunmodulatorische MS-Vorbehandlung mit Ausnahme von Kortikosteroiden (ja vs. nein) • Krankheitsaktivität (hoch [≥ 2 Schübe in dem Jahr vor der Randomisierung und ≥ 1 GdE-Läsion bei Studienbeginn] vs. niedrig) <p>Die Definition der Region wurde sowohl anhand der Geografie als auch anhand des Gesundheitssystems in jedem Land definiert:</p> <p>Region 1: USA und Kanada</p> <p>Region 2: Westeuropa (Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Spanien, Schweden, Schweiz, Großbritannien), Australien und Israel</p> <p>Region 3: Osteuropa (Tschechien, Georgien, Ungarn, Moldawien, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Ukraine), Argentinien, Brasilien, Indien und Mexiko</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<p>a) 1841 Patientinnen und Patienten</p> <p>IFN β-1a: 922 Patientinnen und Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Daclizumab: 919 Patientinnen und Patienten b) 1841 Patientinnen und Patienten IFN β -1a: 922 Patientinnen und Patienten Daclizumab: 919 Patientinnen und Patienten c) 1841 Patientinnen und Patienten IFN β -1a: 922 Patientinnen und Patienten Daclizumab: 919 Patientinnen und Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Studienabbrüche unter IFN β-1a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: 47 (5 %) • Unbefriedigender therap. Effekt: 46 (5 %) • Follow-up verloren: 12 (1 %) • Einwilligung zurückgezogen: 98 (11 %) • Ausschluss durch Prüferärztin oder Prüferarzt: 4 (< 1 %) • Tod: 4 (< 1 %) • Schwangerschaft: 4 (< 1 %) • Mangelnde Therapietreue: 7 (< 1 %) • Schließung des Studienzentrums: 4 (< 1 %) • Andere Gründe: 2 (< 1 %) <p>Studienabbrüche unter Daclizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: 56 (6 %) • Unbefriedigender therap. Effekt: 23 (3 %) • Follow-up verloren: 9 (< 1 %) • Einwilligung zurückgezogen: 80 (9 %) • Ausschluss durch Prüferärztin oder Prüferarzt: 6 (< 1 %) • Schwangerschaft: 7 (< 1 %) • Mangelnde Therapietreue: 8 (< 1 %) • Schließung des Studienzentrums: 5 (< 1 %) • Andere Gründe: 1 (< 1 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie startete am 11.05.2010 und wurde am 05.03.2014 von der letzten Patientin oder vom letzten Patienten beendet. Die Studie dauerte bis zu 144 Wochen (drei Jahre). Sie bestand aus einer 4-wöchigen Screening-Periode und einer 96- bis 144-wöchigen Behandlungsperiode. Die Behandlungsperiode in der Studie umfasste mindestens 96 Wochen und höchstens 144 Wochen. Sobald die zuletzt eingeschlossene Patientin oder der zuletzt eingeschlossene Patient ihren oder seinen letzten Studienbesuch in Woche 96 hatte, wurde für alle Patientinnen und Patienten die Studie beendet. Eine zusätzliche 24-wöchige Sicherheits-Follow-up-Periode wurde für die Patientinnen und Patienten eingeplant, die nicht der Verlängerungsstudie beigetreten oder die früh aus der Studie ausgeschieden sind.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde entsprechend dem Protokoll nach drei Jahren beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>9HPT: 9-Hole Peg Test; ALT: Alanin-Aminotransferase; A-PLC: Avonex™-Placebo; AST: Aspartat-Aminotransferase; CD: Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppen); D-PLC: Daclizumab Placebo; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: Euroqol Group Health Outcome Measure 5 Dimensions; GdE: Gadolinium Enhancing (Gadolinium-verstärkte); GGT: Gamma-Glutamyltransferase; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; INEC: Independent Neurology Evaluation Committee; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; IVRS: Interaktives Voice-Response-System; LFT: Leberfunktionstest; LPLV: Last Patient Last Visit; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite Score; MSIS: Multiple Sclerosis Impact Scale; NK-Zellen: natürliche Killerzellen; PASAT 3: 3-Second Paced Auditory Serial Addition Test Score; RRMS: Relapse Remitting Multiple Sclerosis; s. c: subkutan; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SR: verzögerte Freisetzung (sustained release); T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal (oberer Grenzwert); VAS: visuelle Analogskala; VFT: Visual Function Test</p>		

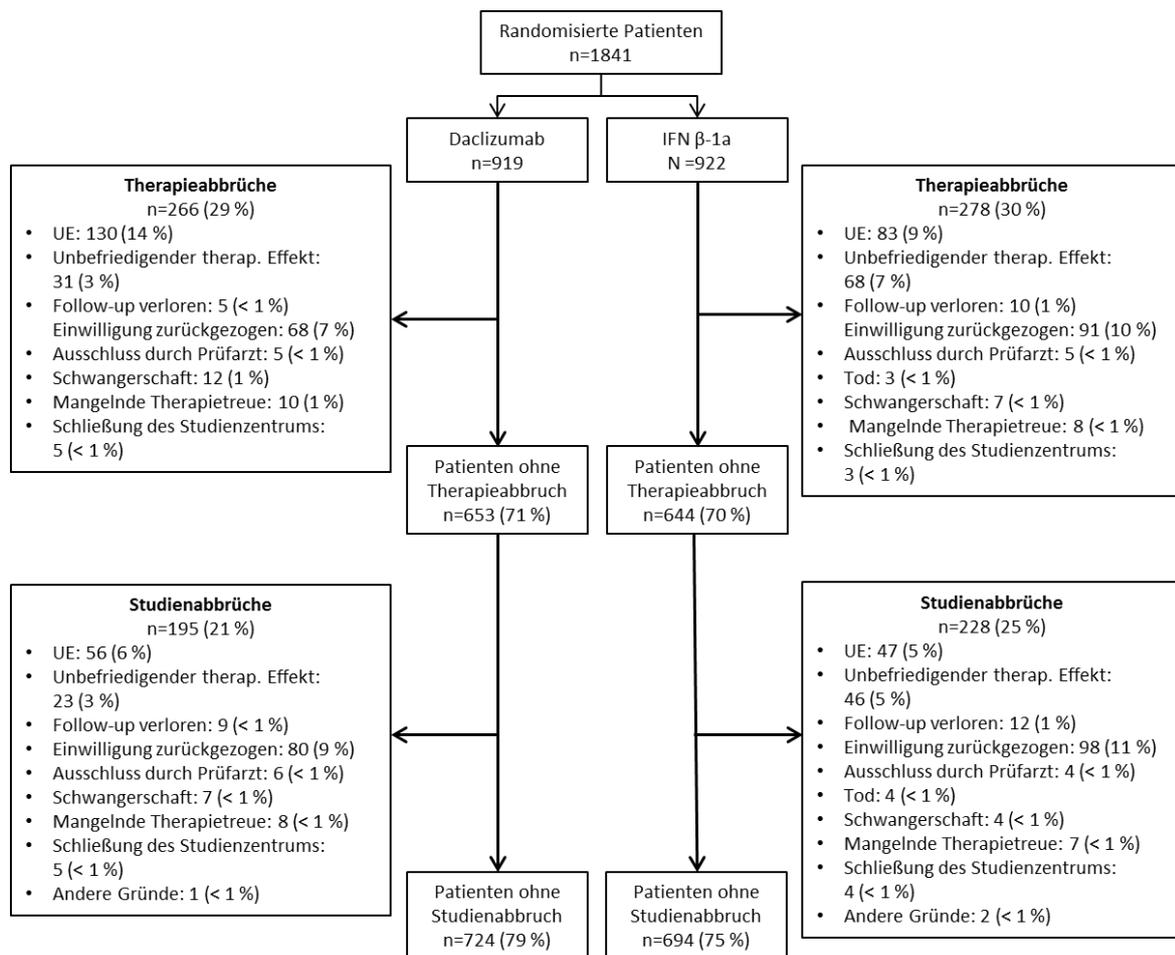


Abbildung 4-20: Patientenfluss – DECIDE

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird an dieser Stelle auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

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 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EVOLVE-MS-1

Studie: ALK8700 301 (EVOLVE-MS-1)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll – A Phase 3 Open Label Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of ALKS 8700 in Adults with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	A
Studienbericht – A Phase 3 Open Label Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of ALKS 8700 in Adults with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	B
Naismith <i>et al.</i> 2020: Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 26, 1729-39.	C
Palte <i>et al.</i> 2019: Improving the Gastrointestinal Tolerability of Fumaric Acid Esters: Early Findings on Gastrointestinal Events with Diroximel Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis from the Phase 3, Open-Label EVOLVE-MS-1 Study. Advances in therapy, 36, 3154-65.	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja à Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein à Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie EVOLVE-MS-1 handelt es sich um eine offene einarmige Studie.
A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend. Die Studie EVOLVE-MS-1 ist einarmig.
A, B, C, D

2.

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend. Die Studie EVOLVE-MS-1 ist einarmig.
A, B, C, D

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Die Durchführung der Studie EVOLVE-MS-1 erfolgte offen und einarmig, eine Verblindung der Patienten war nicht möglich.
A, B, C, D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Die Durchführung der Studie EVOLVE-MS-1 erfolgte offen und einarmig, eine Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen war nicht möglich.
A, B, C, D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.

A, B, C, D

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

ja nein

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

Es konnten keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zur Verzerrung führen können, identifiziert werden.

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Todesfälle****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Die Studie EVOLVE-MS-1 ist einarmig.
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Für die im Dossier dargestellten Analysen wurde die prädefinierte Sicherheitspopulation verwendet, die alle Patienten einschließt, die DRF erhalten haben.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.
A, B, C, D

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

ja nein

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

Es konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zur Verzerrung führen können, identifiziert werden.
A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schübe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Die Studie EVOLVE-MS-1 ist einarmig.
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Dossier dargestellten Analysen wurde die prädefinierte Sicherheitspopulation verwendet, die alle Patienten einschließt, die DRF erhalten haben.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zur Verzerrung führen können, identifiziert werden.
A, B, C, D

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Behinderungsprogression**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Die Studie EVOLVE-MS-1 ist einarmig.
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Für die im Dossier dargestellten Analysen wurde die prädefinierte Sicherheitspopulation verwendet, die alle Patienten einschließt, die DRF erhalten haben.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.
A, B, C, D

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

ja nein

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

Es konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zur Verzerrung führen können, identifiziert werden.
A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: T25-FW**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Die Studie EVOLVE-MS-1 ist einarmig.
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Dossier dargestellten Analysen wurde die prädefinierte Sicherheitspopulation verwendet, die alle Patienten einschließt, die DRF erhalten haben.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zur Verzerrung führen können, identifiziert werden.
A, B, C, D

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: EQ-5D-5L VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Die Studie EVOLVE-MS-1 ist einarmig.
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Dossier dargestellten Analysen wurde die prädefinierte Sicherheitspopulation verwendet, die alle Patienten einschließt, die DRF erhalten haben.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zur Verzerrung führen können, identifiziert werden.
A, B, C, D

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: SF-12**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Die Studie EVOLVE-MS-1 ist einarmig.
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Dossier dargestellten Analysen wurde die prädefinierte Sicherheitspopulation verwendet, die alle Patienten einschließt, die DRF erhalten haben.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zur Verzerrung führen können, identifiziert werden.
A, B, C, D

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Die Studie EVOLVE-MS-1 ist einarmig.
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Dossier dargestellten Analysen wurde die prädefinierte Sicherheitspopulation verwendet, die alle Patienten einschließt, die DRF erhalten haben.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zur Verzerrung führen können, identifiziert werden.
A, B, C, D

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

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für DECIDE

Studie: 205MS301 (DECIDE)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Biogen. Clinical Study Report 205MS301: Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Monotherapy, Active-control Study to Determine the Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process (DAC HYP) versus Avonex® (Interferon β -1a) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2015	A
Biogen. Protocol 205MS301: Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Monotherapy, Active-control Study to Determine the Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process (DAC HYP) versus Avonex® (Interferon β -1a) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2011	B
Kappos <i>et al.</i> Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. The New England Journal of Medicine 2015; 373:1418-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1501481	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:

Studie 205MS301 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Daclizumab als Monotherapie im Vergleich zu IFN β -1a bei Patienten mit RRMS bestimmte. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 auf den folgenden Therapien über 96 bis 144 Wochen randomisiert:

- Gruppe 1 – Daclizumab 150 mg s. c. alle vier Wochen + Avonex™ Placebo (A-PLC) i. m. jede Woche
- Gruppe 2 – IFN β -1a 30 μ g i. m. jede Woche + Daclizumab Placebo (D-PLC) s. c. alle vier Wochen

A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch das IVRS generiert. Die Randomisierung wurde nach Studienzentrum und früherer Anwendung von IFN β stratifiziert, indem eine permutierte Blockrandomisierung benutzt wurde. Das IVRS-System hat bei der Randomisierung jedem Patienten eine einzigartige sechsstellige Identifikationsnummer zugeordnet.

A, B

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch das IVRS generiert. Die Randomisierung wurde nach Studienzentrum und früherer Anwendung von IFN β stratifiziert, indem eine permutierte Blockrandomisierung benutzt wurde. Das IVRS-System hat bei der Randomisierung jedem Patienten eine einzigartige sechsstellige Identifikationsnummer zugeordnet. Es wurden keine Code-Break-Karten für die Unterbrechung der Verblindung zur Verfügung gestellt.

Die Studie 205MS301 wurde als „Double-Dummy“-Studie durchgeführt.

A, B

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch das IVRS generiert. Es wurden keine Code-Break-Karten für die Unterbrechung der Verblindung zur Verfügung gestellt. Alle Patienten wurden aufgefordert eine prophylaktische Behandlung gegen grippeähnliche Symptome in den ersten 24 Wochen der Therapie einzunehmen, um eine mögliche Entblindung zu minimieren, die aufgrund der An- oder Abwesenheit dieser bekannten Nebenwirkung der IFN β -Behandlung auftreten könnte. Das Studienpersonal wurde über die Gruppenzuteilung einzelner Patienten nicht informiert. Die Entblindung geschah nur im Falle eines medizinischen Notfalls. Um die Aufrechterhaltung der Verblindung während der klinischen Behandlung und Bewertung zu gewährleisten, führte separates, ebenfalls verblindetes Personal die Behandlung und die Wirksamkeitsprüfungen durch. Die Studienmedikation wurde an einem sicheren, überwachten und verschlossenen Standort aufbewahrt. Der Arzneimittelbedarf wurde durch die Kit-Nummer identifiziert, die vom IVRS vorgegeben wurde. Die Studie 205MS301 wurde als „Double-Dummy“-Studie durchgeführt. A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal wurde über die Gruppenzuteilung einzelner Patienten nicht informiert. Die Entblindung geschah nur im Falle eines medizinischen Notfalls. Um die Aufrechterhaltung der Verblindung während der klinischen Behandlung und Bewertung zu gewährleisten, führte separates, ebenfalls verblindetes Personal die Behandlung und die Wirksamkeitsprüfungen durch. Die Studienmedikation wurde an einem sicheren, überwachten und verschlossenen Standort aufbewahrt. Der Arzneimittelbedarf wurde durch die Kit-Nummer identifiziert, die vom IVRS vorgegeben wurde. Die Studie 205MS301 wurde als „Double-Dummy“-Studie durchgeführt. A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Der Abgleich aller Quellen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie 205MS301 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Daclizumab als Monotherapie im Vergleich zu Avonex™ (IFN β-1a) bei Patienten mit RRMS bestimmte. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 über 96 bis 144 Wochen randomisiert. Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein IVRS generiert. Die Randomisierung wurde nach Studienzentrum und früherer Anwendung von IFN β stratifiziert, indem eine permutierte Blockrandomisierung benutzt wurde. Das IVRS-System hat bei der Randomisierung jedem Patienten eine einzigartige sechsstellige Identifikationsnummer zugeordnet. Der Arzneimittelbedarf wurde durch die Kit-Nummer identifiziert, die vom IVRS vorgegeben wurde. Den Studienzentren wurden keine Code-Break-Karten für die Unterbrechung der Verblindung zur Verfügung gestellt. Alle Patienten und das gesamte Studienpersonal waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Alle Patienten wurden aufgefordert eine prophylaktische Behandlung gegen grippeähnliche Symptome in den ersten 24 Wochen der Therapie einzunehmen, um eine mögliche Entblindung zu minimieren, die aufgrund der An- oder Abwesenheit dieser bekannten Nebenwirkung der IFN β-Behandlung auftreten könnte. Die Entblindung geschah nur im Falle eines medizinischen Notfalls. Um die Aufrechterhaltung der Verblindung während der klinischen Behandlung und Bewertung zu gewährleisten, führte separates, ebenfalls verblindetes Personal die Behandlung und die Wirksamkeitsprüfungen durch. Die Studienmedikation wurde an einem sicheren, überwachten und verschlossenen Standort aufbewahrt. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Todesfälle****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal wurde über die Gruppeneinteilung einzelner Patienten nicht informiert. Die Entblindung geschah nur im Falle eines medizinischen Notfalls. Um die Aufrechterhaltung der Verblindung während der klinischen Behandlung und Bewertung zu gewährleisten, führte separates, ebenfalls verblindetes Personal die Behandlung und die Wirksamkeitsprüfungen durch. Die Studienmedikation wurde an einem sicheren, überwachten und verschlossenen Standort aufbewahrt. Der Arzneimittelbedarf wurde durch die Kit-Nummer identifiziert, die vom IVRS vorgegeben wurde. Die Studie 205MS301 wurde als „Double-Dummy“-Studie durchgeführt.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in der Gruppe ausgewertet, deren Behandlung sie bekommen hatten. Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie 205MS301 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Alle Patienten und das gesamte Studienpersonal waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

A, B, C

Endpunkt: Schübe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal wurde über die Gruppenzuteilung einzelner Patienten nicht informiert. Die Entblindung geschah nur im Falle eines medizinischen Notfalls. Um die Aufrechterhaltung der Verblindung während der klinischen Behandlung und Bewertung zu gewährleisten, führte separates, ebenfalls verblindetes Personal die Behandlung und die Wirksamkeitsprüfungen durch.

Die Studienmedikation wurde an einem sicheren, überwachten und verschlossenen Standort aufbewahrt. Der Arzneimittelbedarf wurde durch die Kit-Nummer identifiziert, die vom IVRS vorgegeben wurde.

Die Studie 205MS301 wurde als „Double-Dummy“-Studie durchgeführt.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in der Gruppe ausgewertet, deren Behandlung sie bekommen hatten. Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie 205MS301 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Alle Patienten und das gesamte Studienpersonal waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.
A, B, C

Endpunkt: Behinderungsprogression**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal wurde über die Gruppeneinteilung einzelner Patienten nicht informiert. Die Entblindung geschah nur im Falle eines medizinischen Notfalls. Um die Aufrechterhaltung der Verblindung während der klinischen Behandlung und Bewertung zu gewährleisten, führte separates, ebenfalls verblindetes Personal die Behandlung und die Wirksamkeitsprüfungen durch.

Die Studienmedikation wurde an einem sicheren, überwachten und verschlossenen Standort aufbewahrt. Der Arzneimittelbedarf wurde durch die Kit-Nummer identifiziert, die vom IVRS vorgegeben wurde.

Die Studie 205MS301 wurde als „Double-Dummy“-Studie durchgeführt.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in der Gruppe ausgewertet, deren Behandlung sie bekommen hatten. Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie 205MS301 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Alle Patienten und das gesamte Studienpersonal waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

A, B, C

Endpunkt: T25-FW**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal wurde über die Gruppenzuteilung einzelner Patienten nicht informiert. Die Entblindung geschah nur im Falle eines medizinischen Notfalls. Um die Aufrechterhaltung der Verblindung während der klinischen Behandlung und Bewertung zu gewährleisten, führte separates, ebenfalls verblindetes Personal die Behandlung und die Wirksamkeitsprüfungen durch.

Die Studienmedikation wurde an einem sicheren, überwachten und verschlossenen Standort aufbewahrt. Der Arzneimittelbedarf wurde durch die Kit-Nummer identifiziert, die vom IVRS vorgegeben wurde.

Die Studie 205MS301 wurde als „Double-Dummy“-Studie durchgeführt.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in der Gruppe ausgewertet, deren Behandlung sie bekommen hatten. Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie 205MS301 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Alle Patienten und das gesamte Studienpersonal waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.
A, B, C

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal wurde über die Gruppenzuteilung einzelner Patienten nicht informiert. Die Entblindung geschah nur im Falle eines medizinischen Notfalls. Um die Aufrechterhaltung der Verblindung während der klinischen Behandlung und Bewertung zu gewährleisten, führte separates, ebenfalls verblindetes Personal die Behandlung und die Wirksamkeitsprüfungen durch.

Die Studienmedikation wurde an einem sicheren, überwachten und verschlossenen Standort aufbewahrt. Der Arzneimittelbedarf wurde durch die Kit-Nummer identifiziert, die vom IVRS vorgegeben wurde.

Die Studie 205MS301 wurde als „Double-Dummy“-Studie durchgeführt.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in der Gruppe ausgewertet, deren Behandlung sie bekommen hatten. Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie 205MS301 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Alle Patienten und das gesamte Studienpersonal waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

A, B, C

Anhang 4-G: UE nach Schweregrad

4.7 UE – weitere Untersuchungen

4.7.1 UE – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

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

Tabelle 4-124: Ergebnisse für leichte UE – weitere Untersuchungen (gemachter indirekter Vergleich)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF vs. IFN β -1a				
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem leichten UE, n (%)	388 (83,6)	363 (78,2)	0,936 [0,879; 0,996] 0,037	-0,054 [-0,104; -0,003] 0,036	0,704 [0,506; 0,98] 0,037
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem leichten UE nach SOC und PT, das bei ≥ 1 % der Patienten und Patientinnen und ≥ 10 Patienten und Patientinnen auftrat, n(%)					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	215 (46,3)	156 (33,6)	0,726 [0,618; 0,852] <0,001	-0,127 [-0,19; -0,065] <0,001	0,587 [0,45; 0,765] <0,001
Nasopharyngitis	85 (18,3)	51 (11,0)	0,6 [0,435; 0,828] 0,002	-0,073 [-0,119; -0,028] 0,002	0,551 [0,379; 0,8] 0,002
Infektion der oberen Atemwege	48 (10,3)	43 (9,3)	0,896 [0,606; 1,324] 0,581	-0,011 [-0,05; 0,028] 0,581	0,885 [0,574; 1,365] 0,581
Harnwegsinfektion	32 (6,9)	24 (5,2)	0,75 [0,449; 1,253] 0,272	-0,017 [-0,048; 0,013] 0,27	0,736 [0,427; 1,271] 0,272
Bronchitis	10 (2,2)	12 (2,6)	1,2 [0,527; 2,75] 0,667	0,004 [-0,015; 0,024] 0,666	1,205 [0,517; 2,818] 0,666

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β-1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Sinusitis	13 (2,8)	11 (2,4)	0,846 [0,383; 1,869] 0,680	-0,004 [-0,025; 0,016] 0,679	0,842 [0,374; 1,9] 0,679
Pharyngitis	17 (3,7)	10 (2,2)	0,588 [0,272; 1,271] 0,177	-0,015 [-0,037; 0,007] 0,171	0,579 [0,262; 1,279] 0,176
Grippe	16 (3,4)	7 (1,5)	0,438 [0,182; 1,054] 0,065	-0,019 [-0,04; 0,001] 0,057	0,429 [0,175; 1,053] 0,065
Oraler Herpes	14 (3,0)	5 (1,1)	0,357 [0,13; 0,984] 0,046	-0,019 [-0,038; -0,001] 0,037	0,35 [0,125; 0,98] 0,046
Rhinitis	13 (2,8)	4 (0,9)	0,308 [0,101; 0,937] 0,038	-0,019 [-0,037; -0,002] 0,027	0,302 [0,098; 0,932] 0,037
Erkrankungen des Nervensystems	190 (40,9)	145 (31,3)	0,763 [0,642; 0,908] 0,002	-0,097 [-0,159; -0,036] 0,002	0,656 [0,501; 0,859] 0,002
Multiple Sklerose Rezidiv	107 (23,1)	52 (11,2)	0,486 [0,358; 0,66] <0,001	-0,119 [-0,166; -0,071] <0,001	0,421 [0,294; 0,604] <0,001

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Kopfschmerzen	63 (13,6)	29 (6,3)	0,46 [0,302; 0,701] <0,001	-0,073 [-0,111; -0,035] <0,001	0,424 [0,268; 0,672] <0,001
Schwindelgefühl	16 (3,4)	20 (4,3)	1,25 [0,656; 2,382] 0,498	0,009 [-0,016; 0,034] 0,496	1,261 [0,645; 2,466] 0,497
Hypoästhesie	23 (5,0)	18 (3,9)	0,783 [0,428; 1,431] 0,426	-0,011 [-0,037; 0,016] 0,424	0,774 [0,412; 1,454] 0,426
Parästhesie	23 (5,0)	18 (3,9)	0,783 [0,428; 1,431] 0,426	-0,011 [-0,032; 0,016] 0,424	0,774 [0,412; 1,454] 0,426
Gefäßerkrankungen	22 (4,7)	126 (27,2)	5,727 [3,71; 8,842] <0,001	0,224 [0,18; 0,269] <0,001	7,49 [4,7; 12,037] <0,001
Flush	1 (0,2)	108 (23,3)	108 [15,14; 770,423] <0,001	0,231 [0,192; 0,269] <0,001	140,461 [19,513; 1011.091] <0,001
Hypertonie	12 (2,6)	11 (2,4)	0,917 [0,409; 2,056] 0,833	-0,002 [-0,022; 0,018] 0,833	0,915 [0,399; 2,094] 0,833

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	86 (18,5)	100 (21,6)	1,163 [0,898; 1,505] 0,252	0,03 [-0,0213; 0,082] 0,251	1,208 [0,875; 1,667] 0,251
Diarrhö	16 (3,4)	22 (4,7)	1,375 [0,732; 2,584] 0,323	0,013 [-0,013; 0,039] 0,320	1,394 [0,713; 2,689] 0,322
Schmerzen Oberbauch	4 (0,9)	17 (3,7)	4,25 [1,441; 12,534] 0,009	0,028 [0,009; 0,047] 0,004	4,374 [1,460; 13,099] 0,008
Übelkeit	13 (2,8)	17 (3,7)	1,308 [0,643; 2,661] 0,459	0,009 [-0,014; 0,032] 0,458	1,319 [0, 633; 2,749] 0,459
Obstipation	9 (1,9)	10 (2,2)	1,111 [0,456; 2,709] 0,817	0,002 [-0,016; 0,02] 0,817	1,114 [0, 448; 2,766] 0,817
Untersuchungen	90 (19,4)	83 (17,9)	0,922 [0,705; 1,207] 0,555	-0,015 [-0,065; 0,035] 0,555	0,905 [0,65; 1,26] 0,555
Alaninaminotransferase erhöht	21 (4,5)	24 (5,2)	1,143 [0,645; 2,024] 0,647	0,007 [-0,021; 0,034] 0,647	1,151 [0,631; 2,097] 0,647

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF vs. IFN β -1a				
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Aspartataminotransferase erhöht	13 (2,8)	13 (2,8)	1 [0,469; 2,134] 1,000	0 [-0,022; 0,021] 1,000	1 [0,458; 2,181] 1,000
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0	10 (2,2)	21 [1,234; 357,324] 0,035	0,022 [0,006; 0,037] 0,004	21,462 [1,254; 367,332] 0,034
Albumin/Kreatinin Quotient im Urin erhöht	0	10 (2,2)	21 [1,234; 357,324] 0,035	0,022 [0,006; 0,037] 0,004	21,462 [1,254; 367,332] 0,034
Körpertemperatur erhöht	10 (2,2)	0	0,048 [0,003; 0,810] 0,035	-0,022 [-0,037; -0,006] 0,004	0,047 [0,003; 0,798] 0,034
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	12 (2,6)	0	0,04 [0,002; 0,674] 0,025	-0,026 [-0,043; -0,009] 0,001	0,039 [0,002; 0,66] 0,025
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	74 (15,9)	83 (17,9)	1,122 [0,843; 1,493] 0,431	0,019 [-0,029; 0,068] 0,431	1,148 [0,814; 1,619] 0,431
Erythem	8 (1,7)	20 (4,3)	2,5 [1,112; 5,618] 0,027	0,026 [0,004; 0,048] 0,021	2,568 [1,119; 5,89] 0,026

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β-1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Pruritus	7 (1,5)	19 (4,1)	2,714 [1,152; 6,395] 0,022	0,026 [0,005; 0,047] 0,017	2,788 [1,16; 6,696] 0,022
Kontaktdermatitis	10 (2,2)	0	0,048 [0,003; 0,81] 0,035	-0,022 [-0,037; -0,006] 0,004	0,047 [0,003; 0,798] 0,034
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	101 (21,8)	79 (17,0)	0,782 [0,6; 1,019] 0,069	-0,047 [-0,098; 0,003] 0,067	0,738 [0,532; 1,023] 0,068
Arthralgie	22 (4,7)	16 (3,4)	0,727 [0,387; 1,367] 0,323	-0,013 [-0,038; 0,013] 0,320	0,718 [0,372; 1,385] 0,322
Schmerzen in den Extremitäten	17 (3,7)	16 (3,4)	0,941 [0,481; 1,84] 0,859	-0,002 [-0,026; 0,022] 0,859	0,939 [0,469; 1,882] 0,859
Rückenschmerzen	21 (4,5)	11 (2,4)	0,524 [0,256; 1,074] 0,078	-0,022 [-0,045; 0,002] 0,072	0,512 [0,244; 1,075] 0,077
Muskelspasmen	9 (1,9)	11 (2,4)	1,222 [0,511; 2,922] 0,652	0,004 [-0,014; 0,023] 0,651	1,228 [0,504; 2.991] 0.652

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β-1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Muskelschwäche	20 (4,3)	8 (1,7)	0,4 [0,178; 0,899] 0,027	-0,026 [-0,048; -0,004] 0,021	0,39 [0,17; 0,893] 0,026
Myalgie	25 (5,4)	5 (1,1)	0,2 [0,077; 0,512] <0,001	-0,043 [-0,066; -0,021] <0,001	0,191 [0,073; 0,504] <0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	223 (48,1)	65 (14,0)	0,292 [0,228; 0,372] <0,001	-0,341 [-0,396; -0,285] <0,001	0,176 [0,128; 0,243] <0,001
Ermüdung	25 (5,4)	24 (5,2)	0,96 [0,557; 1,656] 0,883	-0,002 [-0,031; 0,027] 0,883	0,958 [0,539; 1,703] 0,883
Asthenie	14 (3,0)	10 (2,2)	0,714 [0,321; 1,592] 0,410	-0,009 [-0,029; 0,012] 0,408	0,708 [0,311; 1,611] 0,410
Wärmegefühl	0	10 (2,2)	21 [1,234; 357,324] 0,035	0,022 [0,006; 0,037] 0,004	21,462 [1,254; 367,332] 0,034
Fieber	52 (11,2)	7 (1,5)	0,135 [0,062; 0,293] <0,001	-0,097 [-0,128; -0,066] <0,001	0,121 [0,055; 0,27] <0,001

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Grippeähnliche Erkrankung	130 (28,0)	2 (0,4)	0,015 [0,004; 0,062] <0,001	-0,276 [-0,317; -0,235] <0,001	0,011 [0,003; 0,045] <0,001
Schüttelfrost	12 (2,6)	0	0,04 [0,002; 0,674] 0,025	-0,026 [-0,043; -0,009] 0,001	0,039 [0,002; 0,66] 0,025
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	14 (3,0)	0	0,035 [0,002; 0,576] 0,019	-0,03 [-0,048; -0,013] <0,001	0,033 [0,002; 0,562] 0,018
Erythem an der Injektionsstelle	21 (4,5)	0	0,023 [0,001; 0,383] 0,008	-0,045 [-0,066; -0,024] <0,001	0,022 [0,001; 0,368] 0,008
Schmerzen an der Injektionsstelle	38 (8,2)	0	0,013 [0,001; 0,211] 0,002	-0,082 [-0,109; -0,055] <0,001	0,012 [0,001; 0,195] 0,002
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	34 (7,3)	53 (11,4)	1,559 [1,034; 2,351] 0,034	0,041 [0,004; 0,078] 0,032	1,631 [1,039; 2,561] 0,034
Lymphopenie	13 (2,8)	36 (7,8)	2,769 [1,488; 5,153] 0,001	0,05 [0,021; 0,078] <0,001	2,918 [1,527; 5,578] 0,001

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Anämie	12 (2,6)	3 (0,6)	0,25 [0,071; 0,88] 0,031	-0,019 [-0,036; -0,003] 0,019	0,245 [0,069; 0,874] 0,03
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	60 (12,9)	42 (9,1)	0,7 [0,482; 1,016] 0,061	-0,039 [-0,079; 0,001] 0,058	0,67 [0,442; 1,017] 0,06
Husten	19 (4,1)	9 (1,9)	0,474 [0,217; 1,037] 0,061	-0,022 [-0,044; 0] 0,055	0,463 [0,207; 1,035] 0,061
Schmerzen im Oropharynx	23 (5,0)	7 (1,5)	0,304 [0,132; 0,702] 0,005	-0,035 [-0,057; -0,012] 0,003	0,294 [0,125; 0,691] 0,005
Psychiatrische Erkrankungen	62 (13,4)	32 (6,9)	0,516 [0,344; 0,775] 0,001	-0,065 [-0,103; -0,026] 0,001	0,48 [0,307; 0,752] 0,001
Depression	13 (2,8)	11 (2,4)	0,846 [0,383; 1,869] 0,680	-0,004 [-0,025; 0,016] 0,679	0,842 [0,374; 1,9] 0,679
Angst	14 (3,0)	6 (1,3)	0,429 [0,166; 1,106] 0,080	-0,017 [-0,036; 0,002] 0,070	0,421 [0,16; 1,106] 0,079

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β-1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Schlaflosigkeit	19 (4,1)	3 (0,6)	0,158 [0,047; 0,53] 0,003	-0,035 [-0,054; -0,015] <0,001	0,152 [0,045; 0,519] 0,003
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	45 (9,7)	24 (5,2)	0,533 [0,331; 0,861] 0,010	-0,045 [-0,079; -0,012] 0,008	0,508 [0,304; 0,848] 0,010
Sturz	16 (3,4)	5 (1,1)	0,313 [0,115; 0,846] 0,022	-0,024 [-0,043; -0,005] 0,015	0,305 [0,111; 0,84] 0,022
Kontusion	14 (3,0)	3 (0,6)	0,214 [0,062; 0,741] 0,015	-0,024 [-0,041; -0,007] 0,007	0,209 [0,06; 0,733] 0,014
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	17 (3,7)	18 (3,9)	1,059 [0,5453; 2,029] 0,863	0,002 [-0,023; 0,027] 0,863	1,061 [0,54; 2,086] 0,863
Vertigo	7 (1,5)	11 (2,4)	1,571 [0,615; 4,018] 0,345	0,009 [-0,009; 0,026] 0,341	1,585 [0,609; 4,126] 0,345
ARR: Absolute Risikoreduktion; DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]					

Tabelle 4-125: Ergebnisse für moderate UE – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β-1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem moderaten UE, n (%)	301 (64,9)	258 (55,6)	0,857 [0,772; 0,952] 0,004	-0,093 [-0,155; -0,03] 0,004	0,678 [0,521; 0,883] 0,004
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT, das bei ≥ 1 % der Patienten und Patientinnen und ≥ 10 Patienten und Patientinnen auftrat, n (%)					
Erkrankungen des Nervensystems	181 (39,0)	120 (25,9)	0,663 [0,547; 0,803] <0,001	-0,132 [-0,191; -0,072] <0,001	0,545 [0,413; 0,721] <0,001
Multiple Sklerose Rezidiv	128 (27,6)	72 (15,5)	0,563 [0,434; 0,728] <0,001	-0,121 [-0,173; -0,068] <0,001	0,482 [0,349; 0,666] <0,001
Kopfschmerzen	44 (9,5)	18 (3,9)	0,409 [0,24; 0,697] 0,001	-0,056 [-0,088; -0,024] <0,001	0,385 [0,219; 0,677] <0,001
Schwindelgefühl	6 (1,3)	11 (2,4)	1,833 [0,684; 4,916] 0,228	0,011 [-0,007; 0,028] 0,221	1,854 [0,68; 5,055] 0,228
Hypoästhesie	11 (2,4)	3 (0,6)	0,273 [0,077; 0,971] 0,045	-0,017 [-0,033; -0,002] 0,031	0,268 [0,074; 0,967] 0,044

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β-1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	133 (28,7)	107 (23,1)	0,805 [0,646; 1,002] 0,052	-0,056 [-0,112; 0] 0,051	0,746 [0,555; 1,002] 0,052
Nasopharyngitis	28 (6,0)	22 (4,7)	0,786 [0,456; 1,353] 0,384	-0,013 [-0,042; 0,016] 0,383	0,775 [0,437; 1,376] 0,384
Infektion der oberen Atemwege	26 (5,6)	22 (4,7)	0,846 [0,487; 1,471] 0,554	-0,009 [-0,037; 0,02] 0,553	0,839 [0,468; 1,502] 0,554
Harnwegsinfektion	24 (5,2)	13 (2,8)	0,542 [0,279; 1,051] 0,070	-0,024 [-0,049; 0,001] 0,064	0,529 [0,266; 1,051] 0,069
Sinusitis	13 (2,8)	10 (2,2)	0,769 [0,341; 1,737] 0,528	-0,007 [-0,027; 0,014] 0,526	0,764 [0,332; 1,761] 0,528
Grippe	11 (2,4)	7 (1,5)	0,636 [0,25; 1,627] 0,345	-0,009 [-0,026; 0,009] 0,341	0,631 [0,242; 1,642] 0,345
Bronchitis	13 (2,8)	6 (1,3)	0,462 [0,177; 1,204] 0,114	-0,015 [-0,033; 0,003] 0,104	0,455 [0,171; 1,206] 0,113

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β-1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Pharyngitis	11 (2,4)	3 (0,6)	0,273 [0,077; 0,971] 0,045	-0,017 [-0,033; -0,002] 0,031	0,268 [0,074; 0,967] 0,044
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	48 (10,3)	59 (12,7)	1,229 [0,859; 1,759] 0,259	0,024 [-0,017; 0,065] 0,258	1,263 [0,842; 1,893] 0,259
Diarrhö	7 (1,5)	20 (4,3)	2,857 [1,22; 6,69] 0,016	0,028 [0,007; 0,05] 0,011	2,941 [1,231; 7,024] 0,015
Abdominalschmerz	4 (0,9)	16 (3,4)	4 [1,348; 11,874] 0,013	0,026 [0,007; 0,045] 0,006	4,107 [1,363; 12,38] 0,012
Übelkeit	11 (2,4)	10 (2,2)	0,909 [0,39; 2,12] 0,825	-0,002 [-0,021; 0,017] 0,825	0,907 [0,382; 2,157] 0,825
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	75 (16,2)	48 (10,3)	0,64 [0,456; 0,898] 0,010	-0,058 [-0,102; -0,015] 0,009	0,599 [0,406; 0,882] 0,009
Rückenschmerzen	18 (3,9)	12 (2,6)	0,667 [0,325; 1,368] 0,269	-0,013 [-0,036; 0,01] 0,265	0,658 [0,313; 1,382] 0,269

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Arthralgie	11 (2,4)	10 (2,2)	0,909 [0,39; 2,12] 0,825	-0,002 [-0,021; 0,017] 0,825	0,907 [0,382; 2,157] 0,825
Schmerzen in den Extremitäten	16 (3,4)	9 (1,9)	0,563 [0,251; 1,26] 0,162	-0,015 [-0,036; 0,006] 0,155	0,554 [0,242; 1,266] 0,161
Muskelspasmen	12 (2,6)	4 (0,9)	0,333 [0,108; 1,026] 0,055	-0,017 [-0,034; -0,001] 0,043	0,328 [0,105; 1,023] 0,055
Myalgie	13 (2,8)	0	0,037 [0,002; 0,621] 0,022	-0,028 [-0,045; -0,011] <0,001	0,036 [0,002; 0,607] 0,021
Psychiatrische Erkrankungen	45 (9,7)	33 (7,1)	0,733 [0,477; 1,28] 0,158	-0,026 [-0,062; 0,01] 0,155	0,713 [0,446; 1,139] 0,157
Depression	18 (3,9)	11 (2,4)	0,611 [0,292; 1,28] 0,191	-0,015 [-0,038; 0,007] 0,186	0,602 [0,281; 1,288] 0,191
Schlaflosigkeit	14 (3,0)	4 (0,9)	0,286 [0,095; 0,862] 0,026	-0,022 [-0,039; -0,004] 0,017	0,28 [0,091; 0,856] 0,026

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DRF vs. IFN β-1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Untersuchungen	37 (8,0)	29 (6,3)	0,784 [0,491; 1,253] 0,308	-0,017 [-0,05; 0,016] 0,307	0,769 [0,465; 1,274] 0,308
Alaninaminotransferase erhöht	16 (3,4)	8 (1,7)	0,5 [0,216; 1,157] 0,105	-0,017 [-0,038; 0,003] 0,098	0,491 [0,208; 1,16] 0,105
Aspartataminotransferase erhöht	11 (2,4)	2 (0,4)	0,182 [0,041; 0,816] 0,026	-0,019 [-0,035; -0,004] 0,012	0,178 [0,039; 0,809] 0,025
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	120 (25,9)	26 (5,6)	0,217 [0,145; 0,325] <0,001	-0,203 [-0,248; -0,158] <0,001	0,17 [0,11; 0,266] <0,001
Ermüdung	17 (3,7)	12 (2,6)	0,706 [0,341; 1,461] 0,348	-0,011 [-0,033; 0,012] 0,345	0,698 [0,33; 1,479] 0,348
Fieber	18 (3,9)	2 (0,4)	0,111 [0,026; 0,476] 0,003	-0,034 [-0,053; -0,016] <0,001	0,107 [0,025; 0,465] 0,003
Asthenie	14 (3,0)	1 (0,2)	0,071 [0,009; 0,541] 0,011	-0,028 [-0,044; -0,012] <0,001	0,069 [0,009; 0,53] 0,010

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF vs. IFN β -1a				
	IFN β -1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Grippeähnliche Erkrankung	68 (14,7)	1 (0,2)	0,015 [0,002; 0,106] <0,001	-0,144 [-0,177; -0,112] <0,001	0,013 [0,002; 0,091] <0,001
Schüttelfrost	13 (2,8)	0	0,037 [0,002; 0,621] 0,022	-0,028 [-0,045; -0,011] <0,001	0,036 [0,002; 0,607] 0,021
Schmerzen an der Injektionsstelle	10 (2,2)	0	0,048 [0,003; 0,81] 0,035	-0,022 [-0,037; -0,006] 0,004	0,047 [0,003; 0,798] 0,034
Gefäßerkrankungen	5 (1,1)	22 (4,7)	4,4 [1,681; 11,52] 0,003	0,037 [0,015; 0,058] <0,001	4,569 [1,715; 12,172] 0,002
Flush	1 (0,2)	17 (3,7)	17 [2,272; 127,217] 0,006	0,035 [0,017; 0,052] <0,001	17,609 [2,334; 132,867] 0,005
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (2,8)	17 (3,7)	1,308 [0,643; 2,661] 0,459	0,009 [-0,014; 0,031] 0,458	1,319 [0,633; 2,749] 0,459
Lymphopenie	3 (0,6)	11 (2,4)	3,667 [1,03; 13,058] 0,045	0,017 [0,002; 0,033] 0,031	3,731 [1,034; 13,463] 0,044

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)		DRF vs, IFN β-1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert			
	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
ARR: Absolute Risikoreduktion; DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]					

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

Tabelle 4-126: Ergebnisse für schwere UE – weitere Untersuchungen (gematchter indirekter Vergleich)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF vs. IFN β-1a				
	IFN β-1a N = 464	DRF N = 464	RR	ARR	OR
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem schweren UE, n (%)	53 (11,4)	46 (9,9)	0,868 [0,598; 1,261] 0,457	-0,015 [-0,055; 0,025] 0,457	0,853 [0,562; 1,296] 0,457
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (2,6)	6 (1,3)	0,500 [0,189; 1,321] 0,162	-0,013 [-0,031; 0,005] 0,153	0,493 [0,184; 1,326] 0,161
Grippeähnliche Erkrankung	10 (2,2)	0	0,048 [0,003; 0,810] 0,035	-0,022 [-0,037; -0,006] 0,004	0,047 [0,003; 0,798] 0,034

ARR: Absolute Risikoreduktion; DRF: Diroximelfumarat; IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA
Quelle: Zusätzliche statistische Auswertung des gematchten indirekten Vergleiches [35]

4.7.2 UE – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)

Tabelle 4-127: Ergebnisse für leichte UE – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF (Gesamtpopulation)
N	1057
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE, n (%)	932 (88,2)
Leicht	307 (29,0)
Moderat	527 (49,9)
Schwer	98 (9,3)
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem leichtem UE nach SOC und PT, das bei ≥ 1 % der Patienten und Patientinnen auftrat, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	261 (24,7)
Infektion der oberen Atemwege	96 (9,1)
Nasopharyngitis	101 (9,6)
Harnwegsinfektion	64 (6,1)
Sinusitis	31 (2,9)
Bronchitis	20 (1,9)
Grippe	18 (1,7)
Pharyngitis	18 (1,7)
Erkrankungen des Nervensystems	208 (19,7)
Multiple Sklerose Rezidiv	69 (6,5)
Kopfschmerz	58 (5,5)
Schwindelgefühl	41 (3,9)
Parästhesie	36 (3,4)
Hypoästhesie	33 (3,1)
Brennen	16 (1,5)
Tremor	14 (1,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	202 (19,1)
Diarrhö	67 (6,3)
Übelkeit	54 (5,1)
Obstipation	35 (3,3)
Schmerzen Oberbauch	32 (3,0)
Erbrechen	23 (2,2)
Abdominalschmerz	13 (1,2)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	17 (1,6)
Flatulenz	18 (1,7)
Dyspepsie	14 (1,3)

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF (Gesamtpopulation)
Abdominale Beschwerden	15 (1,4)
Gefäßerkrankungen	257 (24,3)
Flush	230 (21,8)
Hypertonie	25 (2,4)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	146 (13,8)
Arthralgie	40 (3,8)
Rückenschmerzen	24 (2,3)
Schmerzen in den Extremitäten	32 (3,0)
Muskelspasmen	30 (2,8)
Muskelschwäche	18 (1,7)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	12 (1,1)
Muskuloskeletale Steifigkeit	11 (1,0)
Untersuchungen	183 (17,3)
Alaninaminotransferase erhöht	44 (4,2)
Lymphozytenzahl erniedrigt	27 (2,6)
Aspartataminotransferase erhöht	27 (2,6)
Albumin/Kreatinin-Quotient im Urin erhöht	22 (2,1)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	19 (1,8)
Beta 2 Mikroglobulin im Urin erhöht	15 (1,4)
Gewicht erniedrigt	15 (1,4)
Gewicht erhöht	13 (1,2)
Leukozytenzahl erniedrigt	12 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	174 (16,5)
Pruritus	61 (5,8)
Erythem	34 (3,2)
Ausschlag	21 (2,0)
Alopezie	14 (1,3)
Pruritus generalisiert	11 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	143 (13,5)
Ermüdung	52 (4,9)
Fieber	20 (1,9)
Asthenie	18 (1,7)
Wärmegefühl	18 (1,7)
Gangstörung	12 (1,1)

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF (Gesamtpopulation)
Ödem peripher	13 (1,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	116 (11,0)
Lymphopenie	88 (8,3)
Leukopenie	21 (2,0)
Neutropenie	12 (1,1)
Psychiatrische Erkrankungen	70 (6,6)
Depression	24 (2,3)
Angst	14 (1,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	71 (6,7)
Sturz	24 (2,3)
Kontusion	15 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	92 (8,7)
Husten	30 (2,8)
Schmerzen im Oropharynx	14 (1,3)
Sinus Sekretstauung	11 (1,0)
Rhinorrhö	11 (1,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	58 (5,5)
Proteinurie	14 (1,3)
Augenerkrankungen	60 (5,7)
Sehen verschwommen	17 (1,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	51 (4,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	41 (3,9)
Vertigo	19 (1,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	36 (3,4)
Herzkrankungen	34 (3,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14 (1,3)
Erkrankungen des Immunsystems	15 (1,4)
Jahreszeitbedingte Allergie	13 (1,2)
Endokrine Erkrankungen	14 (1,3)
DRF: Diroximelfumarat; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR ALK8700-A301 Tabelle 67 [6]	

Tabelle 4-128: Ergebnisse für moderate UE – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF (Gesamtpopulation)
N	1057
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE, n (%)	932 (88,2)
Leicht	307 (29,0)
Moderat	527 (49,9)
Schwer	98 (9,3)
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT, das bei ≥ 1 % der Patienten und Patientinnen auftrat, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	233 (22,0)
Infektion der oberen Atemwege	54 (5,1)
Nasopharyngitis	35 (3,3)
Harnwegsinfektion	37 (3,5)
Sinusitis	33 (3,1)
Bronchitis	21 (2,0)
Grippe	19 (1,8)
Herpes zoster	12 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	228 (21,6)
Multiple Sklerose Rezidiv	124 (11,7)
Kopfschmerz	35 (3,3)
Schwindelgefühl	14 (1,3)
Muskelspastik	13 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	113 (10,7)
Diarrhö	38 (3,6)
Übelkeit	17 (1,6)
Erbrechen	13 (1,2)
Abdominalschmerz	20 (1,9)
Gefäßerkrankungen	68 (6,4)
Flush	52 (4,9)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	123 (11,6)
Arthralgie	27 (2,6)
Rückenschmerzen	28 (2,6)
Schmerzen in den Extremitäten	17 (1,6)
Muskelspasmen	17 (1,6)
Untersuchungen	64 (6,1)
Alaninaminotransferase erhöht	14 (1,3)

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	DRF (Gesamtpopulation)
Lymphozytenzahl erniedrigt	13 (1,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	63 (6,0)
Erythem	15 (1,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	68 (6,4)
Ermüdung	30 (2,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	38 (3,6)
Lymphopenie	27 (2,6)
Psychiatrische Erkrankungen	69 (6,5)
Depression	20 (1,9)
Angst	16 (1,5)
Schlaflosigkeit	11 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55 (5,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	38 (3,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22 (2,1)
Augenerkrankungen	14 (1,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (2,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	11 (1,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	18 (1,7)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (1,0)
DRF: Diroximelfumarat; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis	
Quelle: CSR ALK8700-A301 Tabelle 67 [6]	

Tabelle 4-129: Ergebnisse für schweren UE – weitere Untersuchungen (EVOLVE-MS-1)

	DRF (Gesamtpopulation)
N	1057
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE, n (%)	932 (88,2)
Leicht	307 (29,0)
Moderat	527 (49,9)
Schwer	98 (9,3)
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT, das bei ≥ 1 % der Patienten und Patientinnen auftrat, n (%)	
Erkrankungen des Nervensystems	17 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (1,8)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	17 (1,6)
DRF: Diroximelfumarat; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR ALK8700-A301 Tabelle 67 [6]	

4.7.3 UE – weitere Untersuchungen (DECIDE)

Tabelle 4-130: Ergebnisse für leichte UE – weitere Untersuchungen (DECIDE)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β-1a N = 922
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE, n (%)	842 (91)
Leicht	239 (26)
Moderat	495 (54)
Schwer	108 (12)
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem leichten UE nach SOC und PT, das bei ≥ 10 Patienten und Patientinnen auftrat, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	276 (30)
Nasopharyngitis	151 (16)
Infektion der oberen Atemwege	79 (9)
Harnwegsinfektion	57 (6)
Pharyngitis	45 (5)
Grippe	34 (4)
Oraler Herpes	36 (4)
Bronchitis	20 (2)
Sinusitis	21 (2)
Rhinitis	26 (3)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β-1a N = 922
Gastroenteritis	16 (2)
Ohreninfektion	14 (2)
Tonsillitis	11 (1)
Zystitis	12 (1)
Herpes simplex	10 (1)
Virusinfektion	11 (1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	18 (2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	66 (7)
Lymphopenie	23 (2)
Anaemie	20 (2)
Leukopenie	11 (1)
Erkrankungen des Immunsystems	12 (1)
Endokrine Erkrankungen	19 (2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (2)
Psychiatrische Erkrankungen	96 (10)
Depression	32 (3)
Schlaflosigkeit	30 (3)
Angst	21 (2)
Depressive Verstimmung	10 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	209 (23)
Multiple Sklerose Rezidiv	144 (16)
Kopfschmerz	100 (11)
Parästhesie	44 (5)
Hypoästhesie	41 (4)
Schwindelgefühl	26 (3)
Migräne	16 (2)
Gleichgewichtsstörung	12 (1)
Augenerkrankungen	57 (6)
Sehen verschwommen	18 (2)
Augenschmerzen	12 (1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	35 (4)
Vertigo	14 (2)
Herzerkrankungen	20 (2)
Gefäßerkrankungen	47 (5)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β-1a N = 922
Hypertonie	25 (3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	103 (11)
Husten	36 (4)
Schmerzen im Oropharynx	38 (4)
Nasenverstopfung	11 (1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	137 (15)
Diarrhö	41 (4)
Übelkeit	29 (3)
Abdominalschmerz	15 (2)
Obstipation	14 (2)
Erbrechen	16 (2)
Zahnschmerzen	13 (1)
Gastritis	10 (1)
Schmerzen Oberbauch	10 (1)
Dyspepsie	11 (1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	122 (13)
Ausschlag	21 (2)
Pruritus	14 (2)
Erythem	14 (2)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	145 (16)
Rückenschmerzen	38 (4)
Arthralgie	39 (4)
Schmerzen in den Extremitäten	30 (3)
Myalgie	31 (3)
Muskelschwäche	25 (3)
Muskelspasmen	16 (2)
Nackenschmerzen	16 (2)
Muskuloskelettale Steifigkeit	13 (1)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	10 (1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	46 (5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	41 (4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	317 (34)
Grippeähnliche Erkrankung	202 (22)
Fieber	93 (10)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β-1a N = 922
Schmerzen an der Injektionsstelle	83 (9)
Ermüdung	48 (5)
Asthenie	31 (3)
Erythem an der Injektionsstelle	41 (4)
Schüttelfrost	18 (2)
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	24 (3)
Schmerz	11 (1)
Reaktion an der Injektionsstelle	11 (1)
Untersuchungen	136 (15)
Alaninaminotransferase erhöht	32 (3)
Aspartataminotransferase erhöht	21 (2)
Leberfunktionstest anomal	11 (1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	17 (2)
Körpertemperatur erhöht	13 (1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	60 (7)
Sturz	22 (2)
Kontusion	19 (2)
Arthropodenbiss	10 (1)
IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR 205MS301 Tabelle 188 [7]	

Tabelle 4-131: Ergebnisse für moderate UE – weitere Untersuchungen (DECIDE)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β-1a N = 922
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE, n (%)	842 (91)
Leicht	239 (26)
Moderat	495 (54)
Schwer	108 (12)
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem moderatem UE nach SOC und PT, das bei ≥ 10 Patienten und Patientinnen auftrat, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	235 (25)
Nasopharyngitis	46 (5)
Infektion der oberen Atemwege	45 (5)
Harnwegsinfektion	38 (4)
Pharyngitis	23 (2)
Grippe	21 (2)
Bronchitis	23 (2)
Sinusitis	19 (2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20 (2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (1)
Psychiatrische Erkrankungen	65 (7)
Depression	22 (2)
Schlaflosigkeit	22 (2)
Angst	12 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	341 (37)
Multiple Sklerose Rezidiv	269 (29)
Kopfschmerz	70 (8)
Parästhesie	13 (1)
Hypoästhesie	12 (1)
Migräne	12 (1)
Muskelspastik	10 (1)
Augenerkrankungen	27 (3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	18 (2)
Herzkrankungen	16 (2)
Gefäßerkrankungen	14 (2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (3)

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

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β-1a N = 922
Husten	10 (1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	74 (8)
Diarrhö	14 (2)
Übelkeit	16 (2)
Abdominalschmerz	10 (1)
Obstipation	10 (1)
Zahnschmerzen	10 (1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	51 (6)
Urtikaria	10 (1)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	107 (12)
Rückenschmerzen	30 (3)
Arthralgie	20 (2)
Schmerzen in den Extremitäten	24 (3)
Myalgie	14 (2)
Muskelschwäche	10 (1)
Muskelspasmen	15 (2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20 (2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	19 (2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	200 (22)
Grippeähnliche Erkrankung	128 (14)
Fieber	37 (4)
Schmerzen an der Injektionsstelle	19 (2)
Ermüdung	26 (3)
Asthenie	20 (2)
Schüttelfrost	16 (2)
Schmerz	12 (1)
Untersuchungen	73 (8)
Alaninaminotransferase erhöht	26 (3)
Aspartataminotransferase erhöht	16 (2)
Leberfunktionstest anomal	12 (1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	54 (6)
IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis	

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β-1a N = 922
Quelle: CSR 205MS301 Tabelle 188 [7]	

Tabelle 4-132: Ergebnisse für schwere UE – weitere Untersuchungen (DECIDE)

UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	IFN β-1a N = 922
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE, n (%)	842 (91)
Leicht	239 (26)
Moderat	495 (54)
Schwer	108 (12)
Patienten und Patientinnen mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT, das bei ≥ 10 Patienten und Patientinnen auftrat, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	34 (4)
Multiple Sklerose Rezidiv	19 (2)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	12 (1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (3)
Grippeähnliche Erkrankung	16 (2)
Untersuchungen	13 (1)
IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten und Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR 205MS301 Tabelle 188 [7]	