

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fingolimod (Gilenya®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 16.06.2014

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 20 |
| Abkürzungsverzeichnis | 21 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 24 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 25 |
| 4.1.1 Fragestellung | 25 |
| 4.1.2 Datenquellen..... | 25 |
| 4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien..... | 26 |
| 4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen | 27 |
| 4.1.5 Informationssynthese und Analyse | 27 |
| 4.1.6 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen | 30 |
| 4.1.6.1 Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben | 30 |
| 4.1.6.2 Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben | 33 |
| 4.1.6.3 Kardiale Sicherheit | 35 |
| 4.1.7 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen..... | 35 |
| 4.1.7.1 Zusatznutzen für Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben | 35 |
| 4.1.7.2 Zusatznutzen für Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben | 36 |
| 4.2 Methodik | 37 |
| 4.2.1 Fragestellung | 37 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung | 39 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung | 40 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 41 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche | 41 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern | 42 |
| 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien | 43 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 43 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse | 45 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien | 45 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 46 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 49 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen | 51 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 51 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche | 53 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen | 55 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 55 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| 4.3.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 55 |
| 4.3.1.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 55 |
| 4.3.1.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche | 58 |
| 4.3.1.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern | 61 |
| 4.3.1.1.4 | Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 62 |
| 4.3.1.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 64 |
| 4.3.1.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen | 64 |
| 4.3.1.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | 69 |
| 4.3.1.3 | Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien | 70 |
| 4.3.1.3.1 | Endpunkte – RCT | 71 |
| 4.3.1.3.1.1 | Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT | 72 |
| 4.3.1.3.1.2 | Krankheitsschübe – RCT | 75 |
| 4.3.1.3.1.3 | Behinderungsprogression (EDSS) – RCT | 88 |
| 4.3.1.3.1.4 | Schweregrad der Behinderung (MSFC) – RCT | 96 |
| 4.3.1.3.1.5 | Unerwünschte Ereignisse – RCT | 102 |
| 4.3.1.3.1.6 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT | 116 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT | 128 |
| 4.3.1.3.2.1 | Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT | 129 |
| 4.3.1.3.2.2 | Krankheitsschübe – RCT | 129 |
| 4.3.1.3.2.3 | Behinderungsprogression (EDSS) – RCT | 155 |
| 4.3.1.3.2.4 | Schweregrad der Behinderung (MSFC) – RCT | 170 |
| 4.3.1.3.2.5 | Unerwünschte Ereignisse – RCT | 211 |
| 4.3.1.3.2.6 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT | 231 |
| 4.3.1.3.3 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien | 297 |
| 4.3.1.3.3.1 | Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben | 297 |
| 4.3.1.3.3.2 | Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben | 301 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen | 304 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 304 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 304 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche | 305 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 305 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 305 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 308 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien | 308 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 308 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien | 309 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 310 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 310 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 311 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 311 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 311 |
| 4.3.2.3.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 312 |
| 4.3.2.3.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche | 316 |
| 4.3.2.3.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern | 319 |
| 4.3.2.3.1.4 | Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 320 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 322 |
| 4.3.2.3.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen | 322 |
| 4.3.2.3.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | 326 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 327 |
| 4.3.2.3.3.1 | Kardiale Sicherheit – weitere Untersuchungen | 327 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 333 |
| 4.3.2.4 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen..... | 333 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 333 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 333 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 334 |
| 4.4.2.1 | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben | 335 |
| 4.4.2.2 | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben | 336 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 338 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 338 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 338 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 339 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 339 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 339 |
| 4.6 | Liste der eingeschlossenen Studien..... | 340 |
| 4.7 | Referenzliste..... | 342 |
| | Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | 347 |
| | Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... | 354 |
| | Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | 357 |
| | Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... | 369 |
| | Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | 445 |
| | Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | 482 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 32 |
| Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 34 |
| Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 56 |
| Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 58 |
| Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 62 |
| Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 63 |
| Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 65 |
| Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 66 |
| Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 67 |
| Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 69 |
| Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 70 |
| Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität (Todesfälle) | 72 |
| Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität (Todesfälle) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 72 |
| Tabelle 4-14: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität (Todesfälle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 73 |
| Tabelle 4-15: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität (Todesfälle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 74 |
| Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitsschübe..... | 75 |
| Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt (bestätigte) Krankheitsschübe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 76 |
| Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 77 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 4-19: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 78 |
| Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 78 |
| Tabelle 4-21: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 79 |
| Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Merkmale der Krankheitsschübe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 82 |
| Tabelle 4-23: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Merkmale der Krankheitsschübe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 82 |
| Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 83 |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT)..... | 83 |
| Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 84 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 84 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Merkmale der Krankheitsschübe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 87 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Merkmale der Krankheitsschübe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 87 |
| Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Progression der Behinderung (EDSS) | 88 |
| Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt bestätigte Progression der Behinderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 89 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 90 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 90 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT) | 93 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 93 |
| Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Progression der Behinderung (MSFC) | 96 |
| Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt bestätigte Progression der Behinderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 96 |
| Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 98 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 99 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung in MSFC-Werten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT) | 100 |
| Tabelle 4-41: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung in MSFC-Werten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 101 |
| Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse | 103 |
| Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 104 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population)..... | 105 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population)..... | 106 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population)..... | 107 |
| Tabelle 4-47: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt relevante UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population)..... | 109 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population)..... | 111 |
| Tabelle 4-49: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population)..... | 111 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population)..... | 112 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt relevante UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population)..... | 114 |
| Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität..... | 116 |
| Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 117 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 119 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 120 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 121 |
| Tabelle 4-57: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 122 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 123 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 123 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT) | 124 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 124 |
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT) | 125 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 126 |
| Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT) | 127 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-65: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT) | 127 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)..... | 130 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)..... | 130 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT) | 131 |
| Tabelle 4-69: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)..... | 132 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 133 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 133 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT) | 134 |
| Tabelle 4-73: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 135 |
| Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)..... | 136 |
| Tabelle 4-75: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)..... | 137 |
| Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT) | 138 |
| Tabelle 4-77: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)..... | 139 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 140 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-79: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 140 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 141 |
| Tabelle 4-81: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 142 |
| Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT). 143 | |
| Tabelle 4-83: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT). 144 | |
| Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 145 |
| Tabelle 4-85: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT). 146 | |
| Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT). 147 | |
| Tabelle 4-87: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT). 147 | |
| Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 148 |
| Tabelle 4-89: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT). 149 | |
| Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 150 |
| Tabelle 4-91: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 150 |
| Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 151 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-93: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 152 |
| Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 153 |
| Tabelle 4-95: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 153 |
| Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT)..... | 154 |
| Tabelle 4-97: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 154 |
| Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 156 |
| Tabelle 4-99: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 157 |
| Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 158 |
| Tabelle 4-101: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT)..... | 159 |
| Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 160 |
| Tabelle 4-103: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 161 |
| Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT)..... | 162 |
| Tabelle 4-105: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 163 |
| Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 164 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-107: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 165 |
| Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT)..... | 166 |
| Tabelle 4-109: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT)..... | 167 |
| Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 168 |
| Tabelle 4-111: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 168 |
| Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT)..... | 169 |
| Tabelle 4-113: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 169 |
| Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 171 |
| Tabelle 4-115: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 173 |
| Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 175 |
| Tabelle 4-117: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 177 |
| Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 180 |
| Tabelle 4-119: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 182 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT) | 184 |
| Tabelle 4-121: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 186 |
| Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 188 |
| Tabelle 4-123: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT). 189 | |
| Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT) | 192 |
| Tabelle 4-125: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT). 194 | |
| Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 197 |
| Tabelle 4-127: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 202 |
| Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 204 |
| Tabelle 4-129: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT) | 207 |
| Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population) | 212 |
| Tabelle 4-131: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population) | 213 |
| Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population)..... | 214 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-133: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population) | 215 |
| Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population) | 217 |
| Tabelle 4-135: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population) | 218 |
| Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population) | 219 |
| Tabelle 4-137: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population) | 220 |
| Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population) | 222 |
| Tabelle 4-139: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population) | 223 |
| Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population) | 224 |
| Tabelle 4-141: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population) | 225 |
| Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population) | 227 |
| Tabelle 4-143: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population) | 228 |
| Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population) | 229 |
| Tabelle 4-145: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population) | 230 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 231 |
| Tabelle 4-147: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 232 |
| Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 233 |
| Tabelle 4-149: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 234 |
| Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 235 |
| Tabelle 4-151: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 236 |
| Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 237 |
| Tabelle 4-153: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT)..... | 238 |
| Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 239 |
| Tabelle 4-155: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT)..... | 240 |
| Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 241 |
| Tabelle 4-157: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 242 |
| Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 243 |
| Tabelle 4-159: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 244 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 245 |
| Tabelle 4-161: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 246 |
| Tabelle 4-162: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 247 |
| Tabelle 4-163: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 247 |
| Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT)..... | 249 |
| Tabelle 4-165: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 250 |
| Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT)..... | 251 |
| Tabelle 4-167: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 252 |
| Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 253 |
| Tabelle 4-169: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT)..... | 253 |
| Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 255 |
| Tabelle 4-171: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 256 |
| Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 257 |
| Tabelle 4-173: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | |

| | |
|---|-----|
| nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 258 |
| Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 259 |
| Tabelle 4-175: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 259 |
| Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT)..... | 261 |
| Tabelle 4-177: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 262 |
| Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT)..... | 263 |
| Tabelle 4-179: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 264 |
| Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 265 |
| Tabelle 4-181: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 265 |
| Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 268 |
| Tabelle 4-183: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 272 |
| Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 274 |
| Tabelle 4-185: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 275 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)..... | 276 |
| Tabelle 4-187: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)..... | 276 |
| Tabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 278 |
| Tabelle 4-189: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT) | 281 |
| Tabelle 4-190: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 284 |
| Tabelle 4-191: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT) | 287 |
| Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 292 |
| Tabelle 4-193: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 295 |
| Tabelle 4-194: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)..... | 300 |
| Tabelle 4-195: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)..... | 303 |
| Tabelle 4-196: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 305 |
| Tabelle 4-197: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 306 |
| Tabelle 4-198: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 306 |
| Tabelle 4-199: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 307 |
| Tabelle 4-200: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 307 |
| Tabelle 4-201: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 309 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-202: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 310 |
| Tabelle 4-203: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 310 |
| Tabelle 4-204: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 314 |
| Tabelle 4-205: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 316 |
| Tabelle 4-206: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 320 |
| Tabelle 4-207: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 321 |
| Tabelle 4-208: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 323 |
| Tabelle 4-209: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 325 |
| Tabelle 4-210: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 325 |
| Tabelle 4-211: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 327 |
| Tabelle 4-212: Operationalisierung von Endpunkt kardiale Sicherheit – weitere Untersuchungen..... | 328 |
| Tabelle 4-213: Ergebnisse für den Endpunkt kardiale UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Studie: FIRST | 330 |
| Tabelle 4-214: Ergebnisse für den Endpunkt kardiale UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Studie: START | 331 |
| Tabelle 4-215: Ergebnisse für den Endpunkt kardiale UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Studie: PANGAEA | 332 |
| Tabelle 4-216: Ergebnisse für den Endpunkt kardiale UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Studie: FTY720D2399E1 | 332 |
| Tabelle 4-217: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte, Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | 335 |
| Tabelle 4-218: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte, Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | 337 |
| Tabelle 4-219: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 338 |
| Tabelle 4-220 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRANSFORMS (CONSORT)..... | 446 |
| Tabelle 4-221 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2316 – FIRST (STROBE-Statement)..... | 458 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-222 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FTY720DDE17 – START (STROBE-Statement)..... | 464 |
| Tabelle 4-223 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FTY720DDE02 – PANGAEA (STROBE-Statement) | 470 |
| Tabelle 4-224 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FTY720D2399E1 (STROBE-Statement)..... | 476 |
| Tabelle 4-225 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRANSFORMS | 483 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 60 |
| Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fingolimod)..... | 61 |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)..... | 80 |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT), Sensitivitätsanalyse..... | 81 |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 85 |
| Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT), Sensitivitätsanalyse..... | 86 |
| Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT) | 91 |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT), Sensitivitätsanalyse..... | 92 |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT) | 94 |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (ITT), Sensitivitätsanalyse..... | 95 |
| Abbildung 11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 318 |
| Abbildung 12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 319 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ANCOVA | Kovarianzanalyse [Analysis of Covariance] |
| ARR | Jährliche Schubrate [annualized relapse rate] |
| AV | atrioventrikulär |
| bpm | Herzschläge pro Minute [beats per minute] |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CSR | Studienbericht [Clinical Study Report] |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DMT | Krankheitsmodifizierende Therapie [disease-modifying therapy] |
| EDSS | Expanded Disability Status Scale |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | European Medicines Agency |
| EQ-5D | EQ-5D Gesundheitsfragebogen (5 Dimensionen) |
| FDA | Food and drug Administration |
| FS | Funktionelle Systeme (Bestandteil des EDSS) |
| GA | Glatirameracetat |
| Gd | Gadolinium |
| HR | Hazard Ratio |
| ICH | International Conference on Harmonization |
| IFN-beta | Interferon-beta |
| i. m. | intramuskulär |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention to treat |
| IVRS | Interactive Voice Response System |
| KI | Konfidenzintervall |
| K-M | Kaplan-Meier |
| LPLV | Last Patient Last Visit |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| mFIS | Modified Fatigue Impact Scale |
| MRT | Magnetresonanztomographie |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| MS | Multiple Sklerose |
| MSFC | Multiple Sclerosis Functional Composite |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| MW | Mittelwert |
| n. e. | nicht schätzbar [not estimable] |
| NYHA | New York Heart Association |
| OR | Odds Ratio |
| PASAT-3 | Paced Auditory Serial Addition Test – 3 min auditory test |
| PRES | Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome |
| PRIMUS | Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis |
| PT | MedDRA Preferred Term |
| QoL | Quality of Life |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RD | absolute Risikodifferenz |
| RMP | Risk Management Plan |
| RR | Relatives Risiko |
| RRMS | Schubförmig-remittierende MS [Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis] |
| SD | Standardabweichung [standard deviation] |
| SE | Standardfehler [standard error] |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMQ | Standard MedDRA Query |
| SOC | MedDRA System Organ Class |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse |
| T25-FW | 25-Foot Timed Walking Test (Bestandteil des MSFC) |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| UE | Unerwünschte Ereignisse |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| WHO | World Health Organization |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |
| 9-HPT | 9-Hole Peg Test (Bestandteil des MSFC) |

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.

4.1.1 Fragestellung

Gibt es bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) in den nachfolgend beschriebenen Subpopulationen einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für Fingolimod (Gilenya®) 0,5 mg 1x täglich im Vergleich zu GA oder IFN-beta 1a bezüglich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität)?

Der medizinische Nutzen von Fingolimod bei erwachsenen Patienten mit RRMS wurde in placebokontrollierten klinischen Prüfungen belegt.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Fingolimod (Gilenya®) wurde gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet für die Population von erwachsenen Patienten mit hochaktiver RRMS in den folgenden Subpopulationen durchgeführt:

- 1) Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT), vollständige (≥ 1 Jahr) Vorbehandlung mit mindestens einer DMT.

Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens 1 Jahr andauernden) Zyklus einer DMT angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr (bezogen auf den Tag des Studienbeginns) mindestens einen Krankheitsschub gehabt haben und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens 1 Gadolinium- (Gd-) anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren.

- 2) Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT, keine vollständige (< 1 Jahr) Vorbehandlung mit mindestens einer DMT.

Dabei handelt es sich um Patienten, die nicht auf einen angemessenen, weniger als 1 Jahr andauernden Zyklus einer DMT angesprochen haben. Diese Patienten sollten im vorangegangenen Jahr (bezogen auf den Tag des Studienbeginns) mindestens einen Krankheitsschub gehabt haben und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens 1 Gd-anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren.

4.1.2 Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine direkt vergleichende, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie (RCT, Evidenzstufe Ib) des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen (CFTY720D2302 (TRANSFORMS)). Eine bibliografische Literaturrecherche

ergab für Fingolimod (Gilenya®) keine weiteren für die Fragestellung relevanten Studien. Eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, <http://apps.who.int/trialsearch/> sowie <http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) ergab die bereits in der bibliografischen Suche identifizierte Studie.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Studien wurden nach folgenden Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen:

| Merkmal | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium |
|---------------------|--|---|
| Patientenpopulation | Erwachsene Patienten mit RRMS gemäß Zulassung, insbesondere solche, die einer der folgenden Subpopulationen zugehören: 1) Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) 2) Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) | Andere Population, insbesondere Patienten < 18 Jahre. Subpopulation nicht zu identifizieren oder andere Subpopulation. |
| Intervention | Fingolimod 0,5 mg 1x täglich | Andere Intervention |
| Vergleichstherapie | IFN oder GA | Andere Vergleichstherapien |
| Endpunkte | Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (Krankheitsschübe, Progression der Behinderung, Schweregrad der Behinderung) • Unerwünschte Ereignisse (UE gesamt; SUE gesamt; Abbruch wegen UE) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Ausschließlich andere als die genannten patientenrelevanten Endpunkte |
| Studientyp | Bestmögliche Evidenz: RCT (Evidenzstufe Ib), systematische Übersichtsarbeiten aus RCT (Evidenzstufe Ia) | Andere als die genannten Studientypen |

| Merkmal | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium |
|-----------------|--|---|
| Studiendauer | 12 Monate und länger | Kürzer als 12 Monate |
| Publikationstyp | Studienbericht oder Vollpublikation. Vollpublikationen sollten den CONSORT-Kriterien genügen, um eine Einschätzung der Qualität der Studie und der Ergebnisse zu ermöglichen. | Andere als die genannten Publikationstypen (kein Studienbericht oder Vollpublikation). Doppelpublikationen ohne wesentliche Zusatzinformationen werden ausgeschlossen. |

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind dem Bewertungsbogen in 0 zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik des RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Items wurden soweit möglich dem Studienbericht und dem Studienprotokoll entnommen (siehe Anhang 4-D).

4.1.5 Informationssynthese und Analyse

Die Beschreibung des Designs und der Methodik des eingeschlossenen RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen zu den Items wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht oder relevanten Publikationen zu den eingeschlossenen RCT entnommen. Die Beschreibung des Designs und der Methodik nicht-interventioneller Studien folgt den Anforderungen des STROBE-Statements.

Für die TRANSFORMS-Studie wurden folgende Patientencharakteristika zu Studienbeginn für die beiden relevanten Subpopulationen dargestellt: Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, Schweregrad der Erkrankung (EDSS), Anzahl der Krankheitsschübe im Zeitraum 1 und 2 Jahre vor Studienbeginn, Anzahl der Patienten ohne Gd-anreichernde T1-Läsionen im MRT und Anzahl der Patienten ohne Vorbehandlung.

Für die beiden Subpopulationen werden Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität (Gesamtinzidenz von Todesfällen), Morbidität (Krankheitsschübe, Progression der Behinderung, Schweregrad der Behinderung, unerwünschte Ereignisse) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D, PRIMUS, mFIS) dargestellt.

Die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte werden für die beiden Subpopulationen nach 2 Arten dargestellt:

- Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr: Für diese Subpopulation war vom G-BA eine Umstellung der zuletzt erhaltenen krankheitsmodifizierenden Therapie auf eine andere DMT bei Einschluss in die Studie gefordert (1). Die Patienten der TRANSFORMS waren mit Beta-IFN oder GA vorbehandelt. In der primären Analyse wurden alle Patienten analysiert, die vor Randomisierung in den Fingolimod-Arm GA oder ein Beta-IFN erhalten hatten (Umstellung auf Fingolimod) bzw. die vor Randomisierung in den IFN-Arm GA erhalten hatte (Umstellung auf IFN-beta 1a 30 μ g 1x wöchentlich i. m.). In der Sensitivitätsanalyse wurden im Fingolimod-Arm alle Patienten analysiert, die vor Randomisierung zuletzt GA erhalten hatten.

Zur Verdeutlichung der beiden Ansätze dient folgendes Schema:

| Subpopulation | Behandlungsarm in der TRANSFORMS-Studie | Letzte Vorbehandlung vor Randomisierung | |
|--|---|---|----------------------|
| | | Primäre Analyse | Sensitivitätsanalyse |
| Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Fingolimod | GA oder IFN | GA |
| | IFN-beta 1a | GA | GA |

- Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr: Für diese Subpopulation war vom G-BA eine Fortsetzung der zuletzt erhaltenen krankheitsmodifizierenden Therapie bei Einschluss in die Studie gefordert (1). Die Patienten der TRANSFORMS waren mit Beta-IFN oder GA vorbehandelt. In der primären Analyse wurden alle Patienten analysiert, die vor Randomisierung in den Fingolimod-Arm GA oder ein Beta-IFN erhalten hatten bzw. die vor Randomisierung in den IFN-Arm zuletzt ein Beta-IFN erhalten hatten. In der Sensitivitätsanalyse wurden im Fingolimod-Arm alle Patienten analysiert, die vor Randomisierung zuletzt ein Beta-IFN erhalten hatten.

Zur Verdeutlichung der beiden Ansätze dient folgendes Schema:

| Subpopulation | Behandlungsarm in der TRANSFORMS-Studie | Letzte Vorbehandlung vor Randomisierung | |
|---|---|---|----------------------|
| | | Primäre Analyse | Sensitivitätsanalyse |
| Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Fingolimod | GA oder IFN | IFN |
| | IFN-beta 1a | IFN | IFN |

Die für das vorliegende Dossier angefertigten Analysen wurden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Ergebnisse wurden durch adäquate Effektschätzer, korrespondierende Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte dargestellt. Wenn nicht anders angegeben, wurden 95 %-KI und p-Werte zweiseitiger statistischer Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 %

dargestellt. Durch die Vielzahl an post-hoc durchgeführten statistischen Tests ergibt sich ein multiples Testproblem. Es wurde jedoch keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen. Für kontinuierliche Variablen wurden die (adjustierte) Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und das dazugehörige Konfidenzintervall berechnet und der p-Wert zum Test auf einen Unterschied zur Beschreibung der Signifikanz angegeben. Für kategoriale Variablen wurde zur Beschreibung des Auftretens eines Ereignisses das Relative Risiko (RR), die Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) als Risikoschätzer angegeben. Die OR wurde dabei basierend auf logistischen Regressionsmodellen berechnet. Für die Analyse von Ereigniszeiten wurde der Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten mit Ereignis und die über ein Cox-Regressionsmodell berechnete Hazard Ratio (HR) angegeben. Zudem wurde die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet. Der Vergleich von (jährlichen) Raten erfolgte über Rate Ratios, die basierend auf der Negativ-Binomialregression geschätzt wurden.

Für das vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte in den folgenden post hoc definierten Subgruppen analysiert und dargestellt:

- Alter (≤ 37 Jahre oder > 37 Jahre)
- Geschlecht (männlich oder weiblich)
- Krankheitsschwere (EDSS-Wert bei Studienbeginn $\leq 3,5$ oder $> 3,5$)
- Zentrum/Land

Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenvariable}$ erweitert. Ein p-Wert $< 0,2$ wurde als Hinweis und ein p-Wert $< 0,05$ als Beleg auf eine Interaktion (mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal) interpretiert.

Für die Analyse der Zentrums- und Ländereffekte wurde wie folgt vorgegangen: Bei einem Hinweis auf Interaktion ($p < 0,2$) bzw. wenn keine Anpassung des Modells möglich war, wurde eine dichotomisierte Variable (Deutschland vs. andere Länder) in das Modell eingeführt und die Effektmodifikation dieser dichotomisierten Variablen anhand von Interaktionstermen untersucht. Bei einem p-Wert $< 0,2$ wurden die Ergebnisse in den beiden Subgruppen (Deutschland vs. andere Länder) präsentiert. Auf die Darstellung der Ergebnisse auf Ebene der Zentren wurde verzichtet, da die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Zentren nicht sinnvoll interpretierbar sind. Die Ergebnisse auf Ebene der einzelnen Länder wurden nur im Falle eines Hinweises auf Interaktion ($p < 0,2$) präsentiert. Letzteres erfolgte nur, wenn nicht zuvor schon die Ergebnisse in den Subgruppen der dichotomisierten Variablen (Deutschland vs. andere Länder) präsentiert wurden.

Es waren keine Meta-Analysen erforderlich, da nur ein relevanter RCT identifiziert wurde (TRANSFORMS-Studie), in dem Fingolimod (Gilenya®) 0,5 mg 1x täglich gegen die für das Dossier gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie IFN-beta 1a 30 µg 1x wöchentlich i. m. geprüft wurde.

4.1.6 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In die Nutzenbewertung wurde ein direkt vergleichender, doppelblinder, double-dummy, paralleler RCT (Evidenzstufe Ib) des pharmazeutischen Unternehmers eingeschlossen. Die TRANSFORMS-Studie erlaubt aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, des Vergleichsarms, der erhobenen, im Anwendungsgebiet patientenrelevanten Endpunkte und der Studiendauer eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in den beiden relevanten Subpopulationen (Patienten, die eine vollständige (≥ 1 Jahr) Vorbehandlung mit mindestens einer DMT erhalten haben und Patienten, die keine vollständige (< 1 Jahr) Vorbehandlung mit mindestens einer DMT erhalten haben).

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene war niedrig.

Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der TRANSFORMS-Studie ist somit insgesamt hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in den relevanten Subpopulationen der Patienten mit einer vollständigen (≥ 1 Jahr) Vorbehandlung mit mindestens einer DMT bzw. ohne vollständige (< 1 Jahr) Vorbehandlung mit mindestens einer DMT geeignet.

4.1.6.1 Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben

Unter Fingolimod wird im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. die **jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe signifikant reduziert** und der **Anteil schubfreier Patienten tendenziell erhöht**:

- Bestätigte Krankheitsschübe bis Monat 12:
Jährliche Schubrate (ARR):
0,23 vs. 0,54; Rate Ratio 0,44 (95 %-KI: [0,22; 0,89]); p = 0,022
Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12:
80,45 % vs. 67,05 %; HR 0,53 (95 %-KI: [0,25; 1,13]); p = 0,099

Unter Fingolimod ist im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. die **Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger** bei ansonsten ähnlichen und statistisch nicht signifikant verschiedenen Inzidenzen für UE, SUE, Studienabbrüchen wegen UE sowie weiterer relevanter UE:

- Inzidenz grippeähnlicher Symptome:
4,3 % vs. 36,0 %; RR 0,12 (95 %-KI: [0,05; 0,31]); p < 0,001
Inzidenz von UE:
85,0% vs. 92,0 %; RR: 0,92 (95 %-KI: [0,81; 1,06]); p = 0,250
Inzidenz von SUE:
7,1 % vs. 4,0 %; RR: 1,79 (95 %-KI: [0,24; 13,34]); p = 0,572
Inzidenz von Studienabbrüchen wegen UE:
5,7 % vs. 0,0 %; RR: 3,13 (95 %-KI: [0,19; 52,66]); p = 0,427

In der TRANSFORMS-Studie insgesamt und in der hier betrachteten relevanten Subpopulation traten **keine Todesfälle** auf.

In allen weiteren Endpunkten zur Behinderungsprogression (EDSS, mittlere Änderung des MSFC-z-Scores mit den Subskalen T25-FW, 9-HPT, PASAT-3) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D, PRIMUS, mFIS) ist der therapeutische Effekt von Fingolimod und IFN-beta 1a i. m. nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, Geschlecht oder die Krankheitsschwere der Patienten oder Zentrums- und Ländereffekte (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| Subgruppenmerkmal | Interaktionstest | Subgruppen | | Sensitivitätsanalyse |
|--|------------------|-----------------|---------------|----------------------|
| | | ≤ 37 Jahre | > 37 Jahre | |
| Alter | | | | |
| | | ≤ 37 Jahre | > 37 Jahre | |
| Jährliche Schubrate | Hinweis | + | = | kein Hinweis |
| MSFC-z | Hinweis | (+) | = | kein Hinweis |
| T25-FW | Hinweis | (+) | = | Hinweis |
| UE | Hinweis | + | = | kein Hinweis |
| EQ-5D VAS | Hinweis | = | (-) | kein Hinweis |
| mFIS | Hinweis | = | = | kein Hinweis |
| Geschlecht | | | | |
| | | männlich | weiblich | |
| Jährliche Schubrate | Hinweis | = | + | kein Hinweis |
| MSFC-z | Hinweis | = | (+) | kein Hinweis |
| UE | Beleg | = | + | kein Hinweis |
| SUE | Hinweis | = | = | Hinweis |
| Krankheitsschwere | | | | |
| | | EDSS $\leq 3,5$ | EDSS $> 3,5$ | |
| SUE | Hinweis | = | = | Hinweis |
| EQ-5D Index | Hinweis | = | (+) | Hinweis |
| EQ-5D VAS | Beleg | = | - | kein Hinweis |
| PRIMUS QoL | Beleg | = | (+) | Hinweis |
| Zentrums- und Ländereffekte | | | | |
| | | Deutschland | Andere Länder | |
| UE | Hinweis | = | = | |
| Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest in der primären Analyse mindestens einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab. | | | | |
| + Fingolimod signifikant überlegen ($p < 0,05$) | | | | |
| (+) Fingolimod tendenziell überlegen ($0,05 \leq p < 0,1$) | | | | |
| = kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,1$) | | | | |
| (-) Fingolimod tendenziell unterlegen ($0,05 \leq p < 0,1$) | | | | |
| - Fingolimod signifikant unterlegen ($p < 0,05$) | | | | |

4.1.6.2 Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben

Unter Fingolimod wird im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. die **jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe signifikant reduziert** und der **Anteil schubfreier Patienten tendenziell erhöht**:

- Bestätigte Krankheitsschübe bis Monat 12:
Jährliche Schubrate (ARR):
0,25 vs. 0,61; Rate Ratio 0,41 (95 %-KI: [0,20; 0,80]); p = 0,009
Anteil der schubfreien Patienten zu Monat 12:
77,53 % vs. 63,98 %; HR 0,55 (95 %-KI: [0,27; 1,11]); p = 0,093

Fingolimod führte zu einer **signifikanten Verbesserung der kognitiven Funktion (PASAT-3)**, einer **tendenziellen Verbesserung des Schweregrads der Behinderung (MSFC-z)** und einer **tendenziellen Verbesserung der Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT)**:

- Schweregrad der Behinderung (MSFC):
Mittlere Veränderung im **PASAT-3**-Wert (positive Werte zeigen eine Verbesserung an):
1,74 vs. -0,85; Differenz 2,59 (95 %-KI: [0,25; 4,93]); p = 0,031
Mittlere Veränderung im **MSFC-z**-Wert (positive Werte zeigen eine Verbesserung an):
0,01 vs. -0,11; Differenz 0,12 (95 %-KI: [-0,01; 0,25]); p = 0,067
Mittlere Veränderung im **T25-FW**-Wert (negative Werte zeigen eine Verbesserung an):
0,70 vs. 0,27; Differenz 0,42 (95 %-KI: [-1,19; 2,04]); p = 0,604
Mittlere Veränderung im **9-HPT**-Wert (negative Werte zeigen eine Verbesserung an):
0,02 vs. 1,00; Differenz -0,98 (95 %-KI: [-2,13; 0,17]); p = 0,092

Unter Fingolimod ist im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. die **Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger** bei ansonsten ähnlichen Inzidenzen für UE, SUE, Studienabbrüche wegen UE sowie weiteren relevanten UE:

- Inzidenz grippeähnlicher Symptome:
0,0 % vs. 28,6 %; RR 0,03 (95 %-KI: [0,00; 0,44]); p = 0,011
Inzidenz von UE:
93,7 % vs. 87,5 %; RR 1,07 (95 %-KI: [0,95; 1,20]); p = 0,259
Inzidenz von SUE:
12,7 % vs. 3,6 %; RR 3,56 (95 %-KI: [0,79; 16,05]); p = 0,099
Inzidenz von Studienabbrüchen wegen UE:

3,2 % vs. 5,4 %; RR 0,59 (95 %-KI [0,10; 3,42]; p = 0,558

In der TRANSFORMS-Studie insgesamt und in der hier betrachteten relevanten Subpopulation traten **keine Todesfälle** auf.

In allen weiteren Endpunkten zur Behinderungsprogression (EDSS) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D, PRIMUS, mFIS) ist der therapeutische Effekt von Fingolimod und IFN-beta 1a i. m. vergleichbar.

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, Geschlecht oder die Krankheitsschwere der Patienten oder Zentrums- und Ländereffekte (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| Subgruppenmerkmal | Interaktionstest | Subgruppen | | Sensitivitätsanalyse |
|--------------------------|------------------|------------|------------|----------------------|
| | | ≤ 37 Jahre | > 37 Jahre | |
| Alter | | | | |
| MSFC-z | Beleg | + | = | Beleg |
| T25-FW | Hinweis | = | (-) | Beleg |
| 9-HPT | Beleg | + | = | Beleg |
| Abbruch wegen UE | Hinweis | = | = | Hinweis |
| EQ-5D-Indexwert | Hinweis | = | = | kein Hinweis |
| PRIMUS QoL-Wert | Hinweis | = | = | Hinweis |
| mFIS | Beleg | = | - | Beleg |
| Geschlecht | | | | |
| | | männlich | weiblich | |
| UE | Beleg | - | = | Beleg |
| SUE | Hinweis | = | = | Hinweis |
| Abbruch wegen UE | Beleg | = | = | Beleg |
| Krankheitsschwere | | | | |
| | | EDSS ≤ 3,5 | EDSS > 3,5 | |
| MSFC-z | Hinweis | = | + | kein Hinweis |
| T25-FW | Hinweis | = | = | Hinweis |
| UE | Hinweis | = | = | Hinweis |
| Abbruch wegen UE | Hinweis | = | = | Hinweis |
| EQ-5D VAS | Hinweis | = | = | kein Hinweis |

| Subgruppenmerkmal | Interaktionstest | Subgruppen | | Sensitivitäts- analyse |
|--|---|------------------|----------------|---------------------------|
| | | Deutsche Zentren | Andere Zentren | |
| Zentrums- und Ländereffekte | | | | |
| UE | Hinweis | = | = | Hinweis |
| Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest in der primären Analyse mindestens einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab. | | | | |
| + | Fingolimod signifikant überlegen ($p < 0,05$) | | | |
| (+) | Fingolimod tendenziell überlegen ($0,05 \leq p < 0,1$) | | | |
| = | kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,1$) | | | |
| (-) | Fingolimod tendenziell unterlegen ($0,05 \leq p < 0,1$) | | | |
| - | Fingolimod signifikant unterlegen ($p < 0,05$) | | | |

4.1.6.3 Kardiale Sicherheit

Supportiv werden in Abschnitt 4.3.2.3 weitere Ergebnisse zur kardiovaskulären Sicherheit von Fingolimod aus nicht vergleichenden Studien präsentiert. Diese Ergebnisse dienen der Darstellung der kardiovaskulären Überwachung von Fingolimod, wie sie in den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Fingolimod vom 29.03.2012 (2) durch den G-BA gefordert wurde, und gehen nicht in die Herleitung des Zusatznutzens ein.

Die Analyse der Daten zur kardialen Sicherheit weist zum gegenwärtigen Zeitpunkt darauf hin, dass während einer Therapie mit Fingolimod (Gilenya®) kein erhöhtes Risiko symptomatischer oder schwerwiegender kardialer Ereignisse besteht. Es wurden keine Signale identifiziert, die auf neue, bisher nicht bekannte kardiale Risiken hindeuten.

4.1.7 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

4.1.7.1 Zusatznutzen für Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben

Für Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben, bestehen ein medizinischer Nutzen und ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a.

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten hatten, war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten Krankheitsschüben statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen und hinsichtlich des Anteils schubfreier Patienten zu Monat 12 tendenziell überlegen. Unter Fingolimod war die Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a.

4.1.7.2 Zusatznutzen für Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben

Für Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben, bestehen ein medizinischer Nutzen und ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a.

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten hatten, war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten Krankheitsschüben statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen und hinsichtlich des Anteils schubfreier Patienten zu Monat 12 tendenziell überlegen. Fingolimod war IFN-beta 1a auch in der Verbesserung der kognitiven Funktion (PASAT-3) signifikant überlegen und hinsichtlich der Verbesserung des Schweregrads der Behinderung insgesamt (MSFC-z) und der Verbesserung der Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT) tendenziell überlegen. Unter Fingolimod war die Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Fragestellung:

Gibt es bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) in den nachfolgend beschriebenen Subpopulationen einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für Fingolimod (Gilenya®) 0,5 mg 1x täglich im Vergleich zu GA oder IFN-beta 1a bezüglich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität)?

Der medizinische Nutzen von Fingolimod bei erwachsenen Patienten mit RRMS wurde in placebokontrollierten klinischen Prüfungen belegt.

Population/Subpopulationen:

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Fingolimod (Gilenya®) wurde gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet für die Population von erwachsenen Patienten mit hochaktiver RRMS in den folgenden Subpopulationen durchgeführt.

- 1) Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT), vollständige (≥ 1 Jahr) Vorbehandlung mit mindestens einer DMT.

Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens 1 Jahr andauernden) Zyklus mit mindestens einer DMT angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr (bezogen auf den Tag des Studienbeginns) mindestens einen Krankheitsschub gehabt haben und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens 1 Gadolinium- (Gd-) anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren.

- 2) Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT, keine vollständige (< 1 Jahr) Vorbehandlung mit mindestens einer DMT.

Dabei handelt es sich um Patienten, die nicht auf einen angemessenen, weniger als 1 Jahr andauernden Zyklus mit mindestens einer DMT angesprochen haben. Diese Patienten sollten im vorangegangenen Jahr (bezogen auf den Tag des Studienbeginns) mindestens einen Krankheitsschub gehabt haben und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens 1 Gd-anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren.

Intervention und Vergleichstherapie:

Im Anwendungsgebiet wird Fingolimod 0,5 mg 1x täglich bei oraler Gabe bewertet. Bei Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie IFN-beta 1a oder 1b oder Glatirameracetat bestimmt (die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie). Bei Patienten mit Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie die Fortführung der begonnenen DMT mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (mindestens 1 Jahr andauernd) bestimmt. Für das Dossier wurde für beide zu bewertenden Subpopulationen IFN-beta 1a 30 μ g 1x wöchentlich i. m. als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Endpunkte:

Die Bewertung erfolgte bezüglich folgender im Anwendungsgebiet patientenrelevanter Endpunkte:

| Endpunkt | Im Dossier dargestellt |
|----------------------------------|-------------------------------|
| Mortalität | |
| • Todesfälle insgesamt | ja |
| Morbidität | |
| • Krankheitsschübe | ja |
| • Behinderungsprogression (EDSS) | ja |

| Endpunkt | Im Dossier dargestellt |
|---|------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad der Behinderung (MSFC) • Unerwünschte Ereignisse | ja ja |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | |
| <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D • PRIMUS • mFIS | ja ja ja |

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung sollte die bestmögliche Evidenz (Meta-Analysen, Evidenzstufe 1a oder RCT, Evidenzstufe Ib) herangezogen werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Studien wurden nach folgenden Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen:

| Merkmal | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium |
|---------------------|--|---|
| Patientenpopulation | Erwachsene Patienten mit RRMS gemäß Zulassung, insbesondere solche, die einer der folgenden Subpopulationen zugehören: 1) Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) | Andere Population, insbesondere Patienten < 18 Jahre. Subpopulation nicht zu identifizieren oder andere Subpopulation. |

| Merkmal | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium |
|--------------------|---|--|
| | 2) Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) | |
| Intervention | Fingolimod 0,5 mg 1x täglich | Andere Intervention |
| Vergleichstherapie | IFN oder GA | Andere Vergleichstherapien |
| Endpunkte | Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (Krankheitsschübe, Progression der Behinderung, Schweregrad der Behinderung) • Unerwünschte Ereignisse (UE gesamt; SUE gesamt; Abbruch wegen UE, relevante UE) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Ausschließlich andere als die genannten patientenrelevanten Endpunkte |
| Studientyp | Bestmögliche Evidenz: RCT (Evidenzstufe Ib), systematische Übersichtsarbeiten aus RCT (Evidenzstufe Ia) | Andere als die genannten Studientypen |
| Studiendauer | 12 Monate und länger | Kürzer als 12 Monate |
| Publikationstyp | Studienbericht oder Vollpublikation. Vollpublikationen sollten den CONSORT-Kriterien genügen, um eine Einschätzung der Qualität der Studie und der Ergebnisse zu ermöglichen. | Andere als die genannten Publikationstypen (kein Studienbericht oder Vollpublikation). Doppelpublikationen ohne wesentliche Zusatzinformationen werden ausgeschlossen. |

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

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

Eine bibliografische Literaturrecherche wurde für RCT mit Fingolimod durchgeführt, um relevante Studien für den Vergleich von Fingolimod gegen die festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren. Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den folgenden Datenbanken durchgeführt: EMBASE, Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Eine zeitliche Einschränkung wurde nicht vorgenommen. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (Medline ab 1946, EMBASE ab 1974). Die Cochrane Database of Systematic Reviews wurde ab 2005 durchsucht, das entspricht aufgrund der regelmäßigen Aktualisierung der vorhandenen Reviews einer vollständigen Suche. Das Cochrane Register of Clinical Trials wurde bis einschließlich 28.04.2014 vollständig durchsucht. Die Suchstrategien sind in 0 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde in clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, PharmNet.Bund und über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt. Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche erfasste abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien. Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben und sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen und Registereinträge, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in die Bewertung eingeschlossen. Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als nicht relevant erachteten, wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in 0):

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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie endpunktübergreifend und endpunktspezifisch beschrieben. Für randomisierte Studien wurde das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag 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. Für die Bewertung eines Endpunkts wurde für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als hoch bewertet, etwaige Abweichungen hiervon wurden begründet. Ansonsten wurden endpunktspezifische Aspekte wie Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte berücksichtigt. Wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als „hoch“ bewertet, führte dies nicht zum Ausschluss der Daten zu diesem Endpunkt. Die Bewertung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in 0 zu entnehmen. Die eingesetzte Methodik weicht somit nicht von der oben beschriebenen Methodik ab.

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 0 und 4.3.1, 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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen zu den Items wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht oder relevanten Publikationen zu den eingeschlossenen RCT entnommen. Die Beschreibung des Designs und der Methodik nicht-interventioneller Studien folgt den Anforderungen des STROBE-Statements. Die ausführliche Darstellung nach CONSORT bzw. STROBE findet sich in Anhang 4-D.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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 4.3.1 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.

Patientencharakteristika:

Die im Folgenden beschriebenen Studienergebnisse wurden an erwachsenen Patienten mit RRMS erhoben. Zu folgenden Subpopulationen werden Ergebnisse dargestellt:

- 1) Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr).
- 2) Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, keine vollständige Behandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr).

Die Subpopulationen werden durch folgende Patientenmerkmale zu Studienbeginn charakterisiert und im Dossier beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Erkrankungsdauer (Zeit zwischen ersten Symptomen und Studienbeginn)
- Schweregrad der Erkrankung (EDSS-Wert bei Studienbeginn)
- Anzahl der Krankheitsschübe im Zeitraum 1 und 2 Jahre vor Studienbeginn
- Anzahl der Patienten ohne Gd-anreichernde T1-Läsionen im MRT
- Anzahl der Patienten ohne Vorbehandlung

Patientenrelevante Endpunkte:

Patientenrelevant ist, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft (3). Im Speziellen sind Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität patientenrelevante Zielgrößen. Der Aufwand, den die Behandlung oder die Erkrankung an sich für den Patienten mit sich bringt, oder die Behandlungszufriedenheit können zusätzlich berücksichtigt werden.

Alle in der vorliegenden Bewertung betrachteten Endpunkte stellen im Anwendungsgebiet etablierte patientenrelevante Endpunkte dar. Im Einzelnen stellt sich die Patientenrelevanz der für die vorliegende Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gewählten Endpunkte wie folgt dar:

Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung des G-BA definierten patientenrelevanten Endpunkt. Dieser Endpunkt bildet das Überleben des Patienten ab und ist somit patientenrelevant.

Morbidität (Beschwerden und Komplikationen)

- Krankheitsschübe, Progression der Behinderung, Schweregrad der Behinderung: Eine Verminderung der Zahl der Krankheitsschübe, Verzögerung der Progression der Behinderung und eine Milderung des Schweregrads der Behinderung sind für Patienten mit RRMS unmittelbar relevant. Die Rate an Krankheitsschüben und die Veränderung der Progression der Behinderung sind international akzeptierte patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet und werden auch bei der Zulassung neuer krankheitsmodifizierender Therapeutika als Parameter des Wirksamkeitsnachweises gefordert (4).
- Unerwünschte Ereignisse: Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert (3). Die Inzidenz von UE, SUE, UE, die zum Behandlungs- oder Studienabbruch führten, und relevanten UE bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Intervention und der Vergleichstherapie ab und sind somit patientenrelevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt (3). Sie wird in Form von Fragebögen erfasst, anhand derer die Patienten ihren Gesundheitszustand und die Auswirkungen auf ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität bewerten. In die Bewertung wurden die Ergebnisse folgender Fragebögen aufgenommen:

- EQ-5D: krankheitsübergreifende, gesundheitsbezogene Lebensqualität
- PRIMUS: krankheitsspezifische Lebensqualität bei Patienten mit MS

- mFIS: Fragebogen zur krankheitsbedingten Fatigue, einem der häufigsten mit MS assoziierten Symptome

Details zur Operationalisierung der Endpunkte und zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials sind den entsprechenden Abschnitten zu entnehmen.

Primäre Analyse/Sensitivitätsanalyse:

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die nicht auf einen vollständigen, mindestens 1 Jahr dauernden Behandlungszyklus mit mindestens einer DMT (GA oder ein Beta-IFN) angesprochen hatten, war vom G-BA eine Umstellung der zuletzt erhaltenen krankheitsmodifizierenden Therapie auf eine andere DMT bei Einschluss in die Studie gefordert (1). Patienten der TRANSFORMS waren mit Beta-IFN oder GA vorbehandelt. In der primären Analyse wurden alle Patienten analysiert, die vor Randomisierung in den Fingolimod-Arm GA oder ein Beta-IFN erhalten hatten (Umstellung auf Fingolimod) bzw. die vor Randomisierung in den IFN-Arm GA erhalten hatte (Umstellung auf IFN-beta 1a 30 µg 1x wöchentlich). In der Sensitivitätsanalyse wurden im Fingolimod-Arm alle Patienten analysiert, die vor Randomisierung zuletzt GA erhalten hatten.

Zur Verdeutlichung der beiden Auswertungsansätze dient folgendes Schema:

| Subpopulation | Behandlungsarm in der TRANSFORMS-Studie | Letzte Vorbehandlung vor Randomisierung | |
|--|---|---|----------------------|
| | | Primäre Analyse | Sensitivitätsanalyse |
| Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Fingolimod | GA oder IFN | GA |
| | IFN-beta 1a | GA | GA |

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die nicht auf einen unvollständigen, weniger als 1 Jahr dauernden Behandlungszyklus mit mindestens einer DMT (GA oder IFN) angesprochen hatten, war vom G-BA die Fortsetzung der zuletzt erhaltenen krankheitsmodifizierenden Therapie gefordert (1). Patienten der TRANSFORMS waren mit Beta-IFN oder GA vorbehandelt. In der primären Analyse wurden alle Patienten analysiert, die vor Randomisierung in den Fingolimod-Arm GA oder ein Beta-IFN erhalten hatten bzw. die vor Randomisierung in den IFN-Arm zuletzt ein Beta-IFN erhalten hatten. In der Sensitivitätsanalyse wurden im Fingolimod-Arm alle Patienten analysiert, die vor Randomisierung zuletzt ein Beta-IFN erhalten hatten.

Zur Verdeutlichung der beiden Auswertungsansätze dient folgendes Schema:

| Subpopulation | Behandlungsarm in der TRANSFORMS-Studie | Letzte Vorbehandlung vor Randomisierung | |
|---|---|---|----------------------|
| | | Primäre Analyse | Sensitivitätsanalyse |
| Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Fingolimod | GA oder IFN | IFN |
| | IFN-beta 1a | IFN | IFN |

Darstellung der Ergebnisse:

Die für das Dossier angefertigten Analysen wurden, soweit möglich, nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Ergebnisse wurden durch adäquate Effektschätzer, korrespondierende Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte dargestellt. Wenn nicht anders angegeben, wurden 95 %-KI und p-Werte zweiseitiger statistischer Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Durch die Vielzahl an post-hoc durchgeführten statistischen Tests ergibt sich ein multiples Testproblem. Es wurde jedoch keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen. Für kontinuierliche Variablen wurden die (adjustierte) Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und das dazugehörige Konfidenzintervall berechnet und der p-Wert zum Test auf einen Unterschied zur Beschreibung der Signifikanz angegeben. In das zugrundeliegende ANCOVA-Modell wurde der Faktor Behandlungsarm und die Kovariaten Zentrum, Land und der Wert der Variablen zu Studienbeginn aufgenommen. Für kategorielle Variablen wurde zur Beschreibung des Auftretens eines Ereignisses das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) als Risikoschätzer angegeben. Das OR wurde dabei basierend auf logistischen Regressionsmodellen berechnet. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet werden, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm die Kovariaten Zentrum und Land in das Modell aufgenommen. Für die Analyse von Ereigniszeiten wurde der Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten mit Ereignis und die basierend auf einem nach Land und Zentrum stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnete Hazard Ratio (HR) angegeben. In das Modell wurden der Faktor Behandlungsarm und der EDSS-Wert zu Studienbeginn als Kovariate aufgenommen. Zudem wurde die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet. Der Vergleich von (jährlichen) Raten erfolgte über Rate Ratios, die basierend auf der Negativ-Binomialregression mit dem Faktor Behandlungsarm und den Kovariaten Zentrum, Land und EDSS-Wert zu Studienbeginn geschätzt wurden. War eine Anpassung der Modelle nicht möglich (z. B. aufgrund einer geringen Zahl an Ereignissen), dann wurden die Kovariaten in folgender Reihenfolge aus dem Modell ausgeschlossen: Zentrum, Land, EDSS-Wert zu Studienbeginn.

Sofern nicht anders angegeben, entstammen alle in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Ergebnisse den Zusatzanalysen zur TRANSFORMS-Studie (siehe Modul 5).

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur ein relevanter RCT identifiziert wurde (TRANSFORMS-Studie), in dem Fingolimod (Gilenya®) gegen die für das Dossier gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie IFN-beta 1a 30 µg 1x wöchentlich geprüft wurde.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden, wurden in diesem Kontext auch keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse der TRANSFORMS-Studie wurden Sensitivitätsanalysen bei der Auswertung durchgeführt und im Studienbericht berichtet (5). Diese Sensitivitätsanalysen erstreckten sich jedoch nur auf die Studienpopulation insgesamt und nicht auf die für das Dossier relevanten Subpopulationen und werden daher im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

Für das Dossier wurde deshalb für jede der relevanten Subpopulationen eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Für die Sensitivitätsanalyse wurden die Einschlusskriterien für die Fingolimod-Arme hinsichtlich der Vorbehandlung wie oben dargestellt (Abschnitt 4.2.5.2) gefasst.

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-Regressions- oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Im Prüfplan der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen TRANSFORMS-Studie waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant. Subgruppenanalysen nach post hoc definierten Subgruppenmerkmalen sind im Studienbericht nur für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe berichtet.

Für das Dossier wurden alle Endpunkte in den folgenden post hoc definierten Subgruppen analysiert und dargestellt:

- Alter (≤ 37 Jahre oder > 37 Jahre)
- Geschlecht (männlich oder weiblich)
- Krankheitsschwere (EDSS-Wert bei Studienbeginn $\leq 3,5$ oder $> 3,5$)
- Zentrum/Land

Wenn nicht anders dargestellt, wurden auch die Subgruppenanalysen nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Subgruppenanalysen für Anteile von Patienten mit einem Ereignis wurden nur durchgeführt, wenn dies basierend auf der Anzahl an Ereignissen auf Gesamtstudienebene als sinnvoll angesehen wurde bzw. die Anzahl der Ereignisse als ausreichend für die Anpassung der den Analysen zugrundeliegenden Modelle angesehen wurde.

Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenvariable}$ erweitert. Ein p-Wert $< 0,2$ wurde als Hinweis und ein p-Wert $< 0,05$ als Beleg auf eine Interaktion (mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal) interpretiert.

Für die Analyse der Zentrums- und Ländereffekte wurde wie folgt vorgegangen: Bei einem Hinweis auf Interaktion ($p < 0,2$) bzw. wenn keine Anpassung des Modells möglich war, wurde eine dichotomisierte Variable (Deutschland vs. andere Länder) in das Modell eingeführt und die Effektmodifikation dieser dichotomisierten Variablen anhand von Interaktionstermen untersucht. Bei einem p-Wert $< 0,2$ wurden die Ergebnisse in den beiden Subgruppen (Deutschland vs. andere Länder) präsentiert. Auf die Darstellung der Ergebnisse auf Ebene der Zentren wurde verzichtet, da die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Zentren nicht sinnvoll interpretierbar sind. Die Ergebnisse auf Ebene der einzelnen Länder wurden nur im Falle eines Hinweises auf Interaktion ($p < 0,2$) präsentiert. Letzteres erfolgte nur, wenn nicht zuvor schon die Ergebnisse in den Subgruppen der dichotomisierten Variablen (Deutschland vs. andere Länder) präsentiert wurden. Dieses Vorgehen wird in den Zusatzanalysen, die in Modul 5 präsentiert werden, auch schematisch dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

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

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

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

Da für den Vergleich von Fingolimod zu IFN-beta 1a für alle relevanten Subpopulationen direkte Evidenz vorlag, wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹² 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.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

| Studien- bezeichnung | Zulassungs- studie ^a (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studien- dauer | Therapiearme |
|------------------------------|---|----------------------|---|-----------------------------|---|
| CFTY720D1201 | ja (für Japan) | ja | abgeschlossen | 6 Monate | Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg Placebo |
| CFTY720D1201E1 | ja (für Japan) | ja | abgeschlossen | bis Marktein- führung | Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg |
| CFTY720D2201 | ja | ja | abgeschlossen | 43 Tage | Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg Placebo |
| CFTY720D2201E1 | ja | ja | abgeschlossen | bis Marktein- führung | Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg |
| CFTY720D2301 | ja | ja | abgeschlossen | 24 Monate | Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg Placebo |
| CFTY720D2301E1 | ja | ja | abgeschlossen | bis Marktein- führung | Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg |
| CFTY720D2302 (TRANSFORMS) | ja | ja | abgeschlossen | 12 Monate | Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg IFN-beta 1a i. m. 30 µg |
| CFTY720D2302E1 | ja | ja | abgeschlossen | bis Marktein- führung | Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg |
| CFTY720D2309 | ja | ja | abgeschlossen | 24 Monate | Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg ^b Placebo |
| CFTY720D2309E1 | ja | ja | abgeschlossen | bis Marktein- führung | Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg ^b |
| CFTY720D2311 | nein | ja | laufend | 24 Monate | Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 0,25 mg IFN-beta 1a |
| CFTY720D2312 | nein | ja | laufend | 12 Monate | Fingolimod 0,25 mg Fingolimod 0,5 mg Glatiramerazetat 20 mg |
| CFTY720D2320 | nein | ja | abgeschlossen | 3 Monate | Fingolimod 0,5 mg Placebo |

| Studien- bezeichnung | Zulassungs- studie ^a (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studien- dauer | Therapiearme |
|---|---|----------------------|---|-------------------|--|
| CFTY720D2324 | nein | ja | abgebrochen | 24 Wochen | verschiedene Auswaschregime bei Umstellung von Natalizumab auf Fingolimod |
| CFTY720DDE07 | nein | ja | laufend | 180 Tage | Fingolimod 0,5 mg mit sportlicher Aktivität Fingolimod 0,5 mg ohne sportliche Aktivität |
| CFTY720DIT01 | nein | ja | laufend | 18 Monate | Fingolimod 0,5 mg IFN-beta 1b s. c. |
| CFTY720DIT02 | nein | ja | laufend | 6 Monate | Fingolimod 0,5 mg IFN-beta 1a IFN-beta 1b GA |
| CFTY720DUS01 | nein | ja | abgeschlossen | 6 Monate | Fingolimod 0,5 mg „Standard-of-Care“- DMT |
| CFTY720DUS09 | nein | ja | laufend | 12 Monate | Fingolimod 0,5 mg DMT (Betaseron, Extavia, Rebif, Avonex, Copaxone) |
| a: Entsprechend den Angaben in der Verfahrensordnung wurden alle Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, als Zulassungsstudie gekennzeichnet. | | | | | |
| b: Im Lauf der Studie wurden von November 2009 an alle Patienten auf Fingolimod 0,5 mg umgestellt. | | | | | |

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

Die Tabelle bildet den Studienstatus zum 28.04.2014 ab.

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

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

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|--|
| CFTY720D1201 | Andere Vergleichstherapie. Studiendauer kürzer als 12 Monate (6 Monate). |
| CFTY720D1201E1 | Andere Vergleichstherapie. |
| CFTY720D2201 | Andere Intervention (untersucht nicht die zugelassene Dosierung). Andere Vergleichstherapie. Studiendauer kürzer als 12 Monate (6-Monate). |
| CFTY720D2201E1 | Andere Vergleichstherapie. |
| CFTY720D2301 | Andere Vergleichstherapie. |
| CFTY720D2301E1 | Andere Vergleichstherapie. |
| CFTY720D2302E1 | Andere Vergleichstherapie. |
| CFTY720D2309 | Andere Vergleichstherapie. |
| CFTY720D2309E1 | Andere Vergleichstherapie. |
| CFTY720D2311 | Andere Population (Kinder mit MS). Laufende Studie ohne Ergebnisse. |
| CFTY720D2312 | Laufende Studie ohne Ergebnisse. |
| CFTY720D2320 | Andere Vergleichstherapie. Studiendauer kürzer als 12 Monate. |
| CFTY720D2324 | Andere Vergleichstherapie. |
| CFTY720DDE07 | Andere Vergleichstherapie. |
| CFTY720DIT01 | Laufende Studie ohne Ergebnisse. |
| CFTY720DIT02 | Laufende Studie ohne Ergebnisse. |
| CFTY720DUS01 | Studiendauer kürzer als 12 Monate. |
| CFTY720DUS09 | Laufende Studie ohne Ergebnisse. |

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-B.

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

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

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

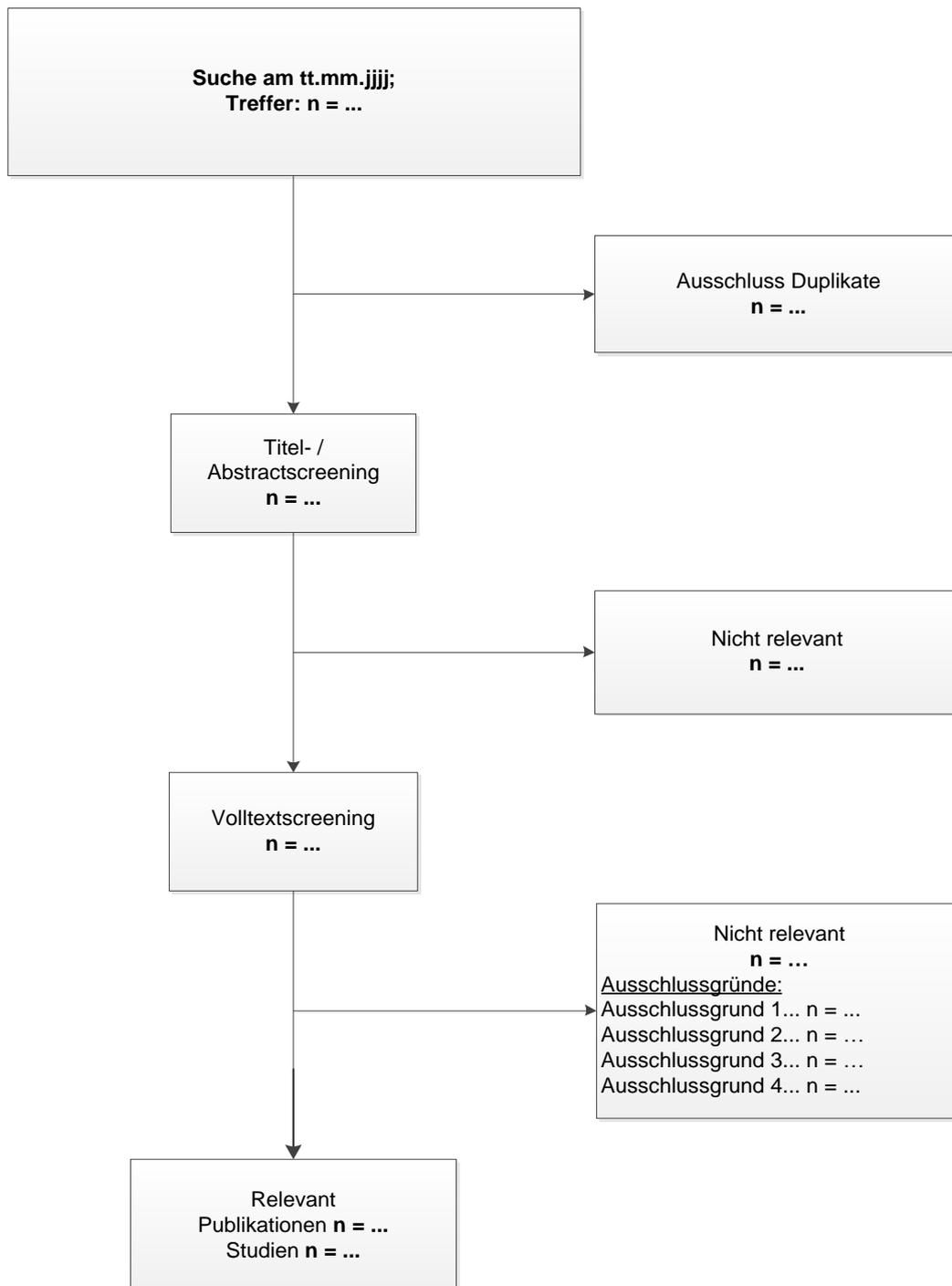


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

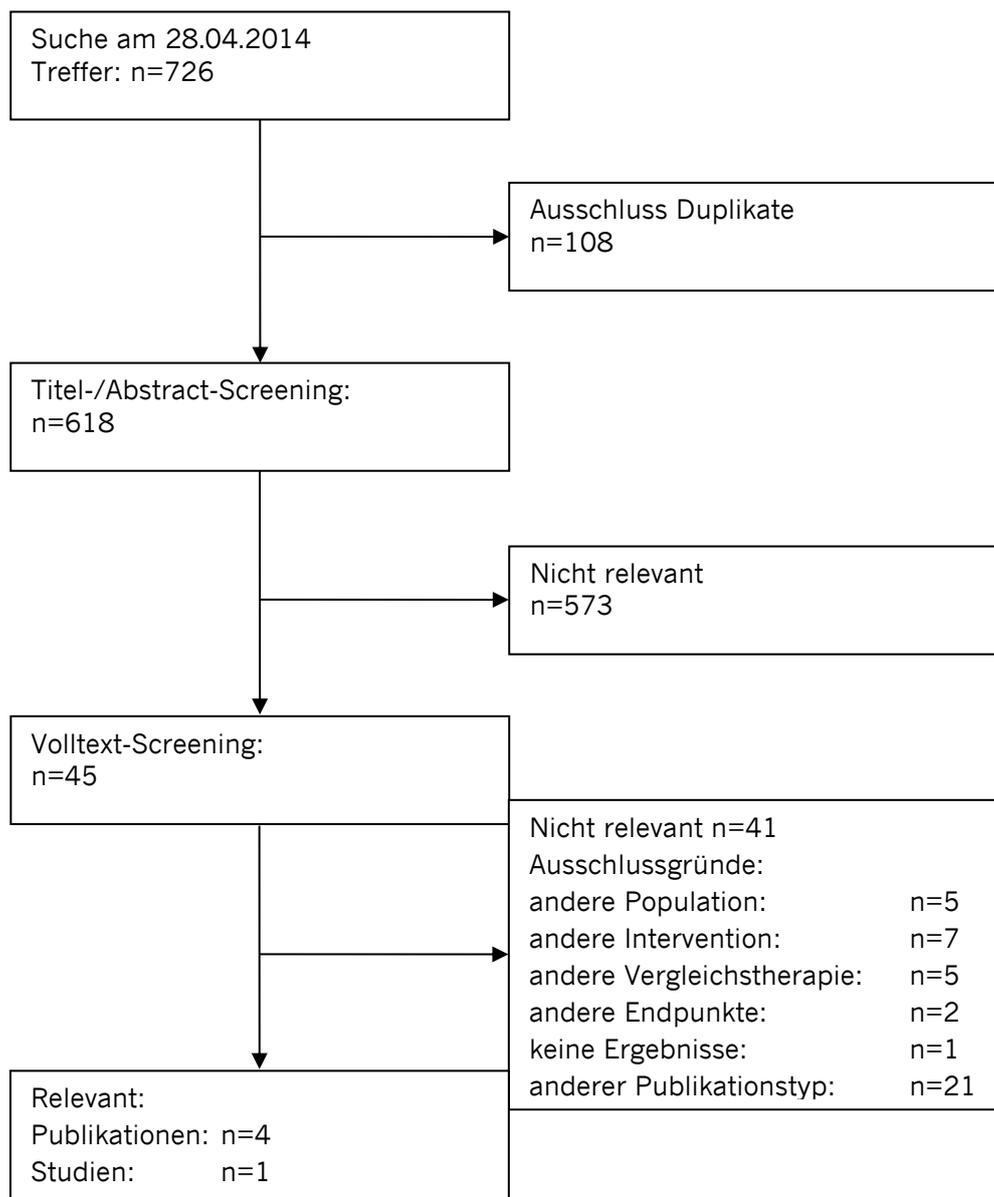


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fingolimod)

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4–3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert

wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-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.]

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) |
|---------------------------|---|---|---|--|
| CFTY720D2302 (TRANSFORMS) | clinicaltrials.gov [NCT00340834], Registereintrag und Ergebnisse (6) International Clinical Trials Registry Platform [NCT00340834], Registereintrag (7) | ja | ja | abgeschlossen |
| CFTY720D2312 (Low Dose) | clinicaltrials.gov [NCT01633112], Registereintrag ohne Ergebnisse (8) International Clinical Trials Registry Platform [NCT01633112], Registereintrag (9) | ja | nein | laufend |

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Studienstatus zum 28.04.2014 ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 0 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien

einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|--|---|--|--------------------------|--|--|-------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponsernte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| CFTY720D2302 (TRANSFORMS) | ja | ja | nein | ja [Novartis, Studienbericht und Zusatzauswertungen] (5) | ja [NCT00340834] (6, 7) | ja [Cohen et al., 2010] (10) |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> | | | | | | |

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie CFTY720D2302 (TRANSFORMS) wird im Folgenden als **TRANSFORMS**-Studie bezeichnet.

Die TRANSFORMS-Studie erlaubt einen direkten Vergleich zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a bzw. GA in den post-hoc definierten relevanten Subpopulationen:

- Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben
- Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|---|--|--|---|--|---|
| TRANS-FORMS | RCT, doppel-blind, parallel, multizentrisch, Double-Dummy | Erwachsene mit RRMS ^a 1 Schub im letzten Jahr, oder 2 Schübe in den letzten 2 Jahren EDSS 0 – 5,5 | Fingolimod 1,25 mg 1x täglich (n = 426); davon relevante Patienten: 0 Fingolimod 0,5 mg 1x täglich (n = 431); davon relevante Patienten: DMT ≥ 1 Jahr n = 140 (32,5 %) DMT < 1 Jahr n = 63 (14,6 %) IFN-beta 1a i. m. 30 µg 1x wöchentlich (n = 435); davon relevante Patienten: DMT ≥ 1 Jahr n = 25 (5,7 %) DMT < 1 Jahr n = 56 (12,9 %) | Screening: 1 Monat Behandlung: 12 Monate | Weltweit in 18 Ländern: Argentinien (7 Zentren), Australien (7), Österreich (6), Belgien (4), Brasilien (6), Kanada (9), Schweiz (2), Ägypten (5), Frankreich (6), Deutschland (28), Griechenland (6), Ungarn (6), Italien (22), Korea (4), Spanien (8), Portugal (5), Großbritannien (4), USA (37) 5/2006 – 11/2008 | <u>primär:</u> Krankheitsschübe <u>sekundär:</u> Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung (MSFC), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D, PRIMUS, mFIS), UE |
| a: Die Studienpopulationen umfassen die gemäß Zulassung relevante Patientenpopulation. Im Folgenden wird neben der Darstellung der Charakteristika und Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation auch auf die gemäß Zulassung relevanten Subpopulationen eingegangen. Zur Definition der Subpopulationen siehe Abschnitt 4.2.1. | | | | | | |

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3^a |
|--|--|---|---|
| TRANSFORMS | Fingolimod 0,5 mg 1x täglich orale Gabe | IFN-beta 1a 30 µg 1x wöchentlich i. m. | Fingolimod 1,25 mg 1x täglich orale Gabe |
| | + | + | + |
| | Placebo i. m. 1x wöchentlich | Placebo 1x täglich | Placebo i. m. 1x wöchentlich |
| a: Die Ergebnisse der Gruppe 3 (Fingolimod 1,25 mg 1x täglich orale Gabe) werden nicht weiter dargestellt, da die untersuchte Dosierung nicht zur Zulassung eingereicht wurde. | | | |

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

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

| Population Behandlungs- gruppe | N | Alter (Jahre) MW ± SD | Ge- schlecht w/m (%) | Dauer Erkrankung ^a (Jahre) MW ± SD | EDSS MW ± SD | Krankheits- schübe in den letzten 2 Jahren MW ± SD | Krankheits- schübe im letzten Jahr MW ± SD | Patienten ohne Gd-anreichernde T1-Läsionen n/N (%) | Patienten ohne Vorbe- handlung n (%) |
|--|-----|-----------------------------|-------------------------------|--|-----------------|--|---|---|--|
| TRANSFORMS | | | | | | | | | |
| ITT-Population | 860 | 36,3 ± 8,55 | 66,6/33,4 | 4,9 ± 5,17 | 2,2 ± 1,29 | 2,3 ± 1,78 | 1,5 ± 1,01 | 556/852 (65,3) | 379 (44,1) |
| Fingolimod 0,5 mg | 429 | 36,8 ± 8,80 | 65,5/34,5 | 4,8 ± 4,90 | 2,2 ± 1,33 | 2,3 ± 2,20 | 1,5 ± 1,20 | 288/427 (67,4) | 192 (44,8) |
| IFN-beta 1a 30 µg | 431 | 35,9 ± 8,27 | 67,7/32,3 | 4,9 ± 5,44 | 2,2 ± 1,26 | 2,3 ± 1,22 | 1,5 ± 0,79 | 268/425 (63,1) | 187 (43,4) |
| Subpopulationen (primäre Definition) | | | | | | | | | |
| DMT ≥ 1 Jahr | 165 | 37,3 ± 8,72 | 69,7/30,3 | 6,8 ± 5,03 | 2,5 ± 1,30 | 2,7 ± 3,29 | 1,6 ± 1,65 | 115/164 (70,1) | 0 (0,0) |
| Fingolimod 0,5 mg | 140 | 37,6 ± 8,58 | 70,7/29,3 | 6,5 ± 4,25 | 2,5 ± 1,34 | 2,7 ± 3,42 | 1,6 ± 1,72 | 100/140 (71,4) | 0 (0,0) |
| IFN-beta 1a 30 µg | 25 | 36,0 ± 9,52 | 64,0/36,0 | 8,5 ± 8,03 | 2,3 ± 1,10 | 2,8 ± 2,48 | 1,8 ± 1,23 | 15/24 (62,5) | 0 (0,0) |
| DMT < 1 Jahr | 119 | 36,9 ± 9,15 | 69,7/30,3 | 5,2 ± 5,55 | 2,5 ± 1,30 | 2,2 ± 1,14 | 1,5 ± 0,72 | 69/118 (58,5) | 0 (0,0) |
| Fingolimod 0,5 mg | 63 | 36,9 ± 9,41 | 69,8/30,2 | 5,3 ± 5,37 | 2,5 ± 1,39 | 2,2 ± 1,30 | 1,5 ± 0,78 | 39/63 (61,9) | 0 (0,0) |
| IFN-beta 1a 30 µg | 56 | 36,8 ± 8,94 | 69,6/30,4 | 5,0 ± 5,79 | 2,4 ± 1,19 | 2,2 ± 0,93 | 1,5 ± 0,66 | 30/55 (54,5) | 0 (0,0) |
| Subpopulationen (Sensitivitätsanalyse) | | | | | | | | | |
| DMT ≥ 1 Jahr | 42 | 37,0 ± 8,76 | 61,9/38,1 | 8,0 ± 6,71 | 2,5 ± 1,26 | 2,7 ± 2,10 | 1,7 ± 1,06 | 27/41 (65,9) | 0 (0,0) |
| Fingolimod 0,5 mg | 17 | 38,4 ± 7,57 | 58,8/41,2 | 7,2 ± 4,16 | 2,9 ± 1,42 | 2,6 ± 1,42 | 1,7 ± 0,77 | 12/17 (70,6) | 0 (0,0) |
| IFN-beta 1a 30 µg | 25 | 36,0 ± 9,52 | 64,0/36,0 | 8,5 ± 8,03 | 2,3 ± 1,10 | 2,8 ± 2,48 | 1,8 ± 1,23 | 15/24 (62,5) | 0 (0,0) |
| DMT < 1 Jahr | 110 | 36,7 ± 9,33 | 70,9/29,1 | 5,1 ± 5,55 | 2,4 ± 1,30 | 2,2 ± 1,13 | 1,5 ± 0,69 | 64/109 (58,7) | 0 (0,0) |
| Fingolimod 0,5 mg | 54 | 36,6 ± 9,79 | 72,2/27,8 | 5,2 ± 5,33 | 2,5 ± 1,41 | 2,1 ± 1,31 | 1,5 ± 0,72 | 34/54 (63,0) | 0 (0,0) |
| IFN-beta 1a 30 µg | 56 | 36,8 ± 8,94 | 69,6/30,4 | 5,0 ± 5,79 | 2,4 ± 1,19 | 2,2 ± 0,93 | 1,5 ± 0,66 | 30/55 (54,5) | 0 (0,0) |
| MW: Mittelwert. N: Anzahl Patienten (ITT). SD: Standardabweichung. a: Dauer der Erkrankung: Zeit zwischen ersten Symptomen und Studienbeginn Quellen: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-1, B1-I-1, A-II-1, B1-II-1 | | | | | | | | | |

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

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

Die Studie **TRANSFORMS** war eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie (5). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer RRMS. Die Diagnose der MS erfolgte über die 2005 revidierten McDonald-Kriterien (11). Die Patienten sollten in den vorangegangenen 2 Jahren mindestens 2 Schübe erfahren haben oder mindestens 1 Schub im vergangenen Jahr, der EDSS zu Studienbeginn sollte zwischen 0 und 5,5 liegen. Eine Einschränkung hinsichtlich der Vorbehandlung wurde nicht vorgenommen. Die Behandlungsdauer betrug 12 Monate. Die Studie bestand aus 3 Behandlungsarmen. In 2 Behandlungsarmen erhielten die Patienten 1x täglich eine Kapsel mit Fingolimod, jeweils 1,25 mg oder 0,5 mg zur oralen Einnahme, im dritten Behandlungsarm erhielten die Patienten einmal pro Woche eine intramuskuläre Injektion mit 30 µg IFN-beta 1a. Alle Behandlungsgruppen erhielten dazu ein Placebo der jeweils anderen Intervention (Double-Dummy-Design).

Fingolimod ist nur in der Dosierung von 0,5 mg in den Ländern der EU zugelassen. Daher ist der Behandlungsarm mit 1,25 mg für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht erwähnt. Mit „Gesamtpopulation“ und „relevante Subpopulation“ sind nachfolgend deshalb stets nur die beiden relevanten Behandlungsarme gemeint (Fingolimod 0,5 mg 1x täglich; IFN-beta 1a i. m. 30 µg 1x wöchentlich i. m.). In die beiden relevanten Behandlungsarme wurden insgesamt 860 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert (429 Patienten im Fingolimod-Arm mit 0,5 mg 1x täglich sowie 431 Patienten im IFN-beta 1a i. m.-Arm mit 30 µg 1x wöchentlich i. m.).

Die relevante Subpopulation der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten haben, stellt 19,2 % der Gesamtpopulation dar. In dieser Subpopulation erhielten 140 Patienten Fingolimod und 25 Patienten IFN-beta 1a. In der Sensitivitätsanalyse stellt die relevante Subpopulation der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten haben, 4,9 % der Gesamtpopulation dar. In dieser Subpopulation erhielten 17 Patienten Fingolimod und 25 Patienten IFN-beta 1a.

Die relevante Subpopulation der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten haben, stellt 13,8 % der Gesamtpopulation dar. In dieser Subpopulation erhielten 63 Patienten Fingolimod und 56 Patienten IFN-beta 1a. In der Sensitivitätsanalyse stellt die relevante Subpopulation der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten haben, 12,8 % der Gesamtpopulation dar. In dieser Subpopulation erhielten 54 Patienten Fingolimod und 56 Patienten IFN-beta 1a.

Der primäre Endpunkt der Studie war die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe, sekundäre Endpunkte waren weitere schubbezogene Endpunkte, Behinderungsprogression (EDSS), Schweregrad der Behinderung (MSFC), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

In der ITT-Population (gesamte Studienpopulation) waren sich die beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Patientenmerkmale bei Studienbeginn sehr ähnlich. Die Subpopulationen sind sich hinsichtlich der Patientenmerkmale bei Studienbeginn sehr ähnlich, obwohl sie post hoc aus der Studienpopulation gebildet wurden und die Randomisierung der Studienpopulation nicht stratifiziert nach ausgewählten Patientenmerkmalen erfolgte. In den jeweiligen Subpopulationen sind sich die beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Patientenmerkmale ebenfalls sehr ähnlich.

Die Studienpopulation ist in ihren demografischen und anderen Charakteristika zu Studienbeginn, der Diagnose (12-14) und der Vorbehandlung strukturgleich zur RRMS-Population in Deutschland (15, 16). Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-10: 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 | | | |
| TRANSFORMS | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die **TRANSFORMS**-Studie insgesamt als niedrig bewertet, da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, Patienten und Behandler bzw. Endpunkterheber verblindet waren und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht

festgestellt werden. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentralisiert durch ein Interactive Voice Response System (IVRS). Die Studie wurde nicht nur doppelblind, sondern auch als Double-Dummy durchgeführt, neben dem jeweiligen bei der Randomisierung zugewiesenen Verum erhielten die Patienten zusätzlich noch ein passendes Placebo der alternativen Intervention. Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials könnte unter dem Aspekt „Ergebnisgesteuerte Berichterstattung“ bemerkt werden, dass in der Studie a priori keine Subgruppenanalysen (nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Zentrum/Land) geplant waren. Vor diesem Hintergrund könnte die Berichterstattung der Ergebnisse zu Subgruppen als möglicherweise ergebnisgesteuert angesehen werden, jedoch führt dies zu keiner wesentlichen Erhöhung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Dies hat aber für die vorliegende Nutzenbewertung keine Relevanz, da alle durchgeführten Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere oder Zentrum/Land berichtet werden. Auch aufgrund der anderen, bereits genannten Faktoren kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch die auf Studienebene wirkenden Faktoren relevant verzerrt sind.

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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Mortalität | Morbidität | | | UE | Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^a |
|---|------------|-----------------------|---|---|----|---|
| | | Krankheits- schübe | Progression der Behinderung (EDSS) | Schweregrad der Behinderung (MFSC) | | |
| TRANSFORMS | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| a: gemessen anhand von EQ-5D, PRIMUS und mFIS | | | | | | |

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität (Todesfälle)

| Studie | Operationalisierung |
|------------|--|
| TRANSFORMS | <p>Gesamtmortalität (Todesfälle)</p> <p>Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschter (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA kodiert.</p> <p>Im Studienbericht sind folgende Ereignisse analysiert und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inzidenz von Todesfällen zu Monat 12 |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität (Todesfälle) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität (Todesfälle) als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Prüfarzt) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht vorliegen. Die Feststellung eines Todesfalles ist objektiv möglich. Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse und Todesfälle waren im Prüfplan a priori definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist nur mit einem niedrigen

daraus resultierenden Verzerrungspotenzial zu rechnen (3). Die statistische Analyse wurde wie im Prüfplan und im statistischen Analyseplan geplant durchgeführt. Alle Patienten wurden wie randomisiert behandelt und analysiert. Es kann daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind.

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

4.3.1.3.1.1 Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, traten weder unter Fingolimod noch unter IFN-beta 1a Todesfälle auf.

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität (Todesfälle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--|--|--|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | OR [95 %-KI] ^a p-Wert | RR [95 %-KI] ^a p-Wert | RD [95 %-KI] ^a p-Wert |
| Mortalität | | | | | |
| Todesfälle – n(%) | 0 | 0 | — | — | — |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. Quelle: CSR Tabelle 12-14 | | | | | |

4.3.1.3.1.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, traten weder unter Fingolimod noch unter IFN-beta 1a Todesfälle auf.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität (Todesfälle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--|--|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | OR [95 %-KI] ^a p-Wert | RR [95 %-KI] ^a p-Wert | RD [95 %-KI] ^a p-Wert |
| Mortalität | | | | | |
| Todesfälle – n(%) | 0 | 0 | — | — | — |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. Quelle: CSR Tabelle 12-14 | | | | | |

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.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da für die TRANSFORMS-Studie insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunktes kein hohes Verzerrungspotenzial oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

4.3.1.3.1.2 Krankheitsschübe – RCT

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitsschübe

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---|
| TRANSFORMS | <p>Ein Krankheitsschub war im Prüfplan definiert als neue neurologische Symptome oder Verschlechterung von zuvor stabilen oder sich verbessernden vorbestehenden Symptomen, die mindestens 30 Tage nach einem vorhergehenden demyelinisierenden Ereignis auftraten. Die Symptome mussten für mindestens 24 Stunden andauern und ohne Fieber (< 37,5°C) oder eine Infektion aufgetreten sein.</p> <p>Ein bestätigter Krankheitsschub lag vor, wenn ein wie oben definierter Krankheitsschub durch den unabhängigen Neurologen bestätigt wurde. Dies sollte binnen 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome geschehen. Ein Krankheitsschub galt als bestätigt, wenn er mit einem Anstieg um 0,5 Punkte auf der EDSS oder einem Anstieg um 1 Punkt auf zwei verschiedenen „Funktionellen Systemen“ (FS) der EDSS oder einem Anstieg um 2 Punkte auf einem FS (ausschließlich Darm/Blase oder zerebrales FS) einherging.</p> <p>Das Auftreten von Symptomen eines Krankheitsschubs wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erfragt. Zudem konnten Symptome auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet werden. Alle Krankheitsschübe – gleich ob bestätigt oder unbestätigt – wurden im CRF dokumentiert.</p> <p>Im Studienbericht wurden analysiert und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe (ARR) Die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe wurde sowohl bezogen auf die Behandlungsgruppe (aggregierte ARR: Gesamtzahl bestätigter Krankheitsschübe/ Gesamtzahl der Studientage alle Patienten x 365,25) als auch bezogen auf Patienten (Gesamtzahl der Krankheitsschübe/Zahl der Studientage x 365,25; die ARR für jede Behandlungsgruppe ist der Mittelwert der ARR der Patienten) berechnet. • Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten ohne bestätigten Krankheitsschub bis Monat 12) • Anzahl der Krankheitsschübe; Häufigkeitsverteilung nach Schweregrad (leicht, mittelschwer, schwer); Häufigkeit steroidbehandelter Krankheitsschübe; Häufigkeit von Krankheitsschüben, die zur Hospitalisierung führten <p>Im Dossier wurde abweichend vom Studienbericht nur die aggregierte jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe dargestellt. Auf die Darstellung der Rate an Krankheitsschüben, bezogen auf Patienten sowie die Darstellung von Sensitivitätsanalysen unter Einbeziehung nicht bestätigter Krankheitsschübe wurde verzichtet.</p> <p>Für die Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub wurde zusätzlich eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt und der Schätzer für die HR mit dem dazugehörigen Konfidenzintervall und p-Wert berichtet.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt (bestätigte) Krankheitsschübe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt (bestätigte) Krankheitsschübe als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber (Prüfarzt und zentraler, unabhängiger Neurologe) verblindet waren, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht vorliegen. Die Kriterien für einen Krankheitsschub waren a priori im Prüfplan definiert. Die Herleitung der jährlichen Schubrate (ARR) aus den dokumentierten (bestätigten) Krankheitsschüben war ebenfalls a priori im Prüfplan definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist nur mit einem niedrigen daraus resultierenden Verzerrungspotenzial zu rechnen. Die statistische Analyse wurde wie im Prüfplan bzw. statistischen Analyseplan geplant durchgeführt und berichtet. Alle Patienten wurden wie randomisiert behandelt und analysiert. Es kann daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind.

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse: Krankheitsschübe

- Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr: Unter Fingolimod wird im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe statistisch signifikant reduziert. Der Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 war unter Fingolimod tendenziell höher als unter IFN-beta 1a. Die beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Schweregrades, des Einsatzes von Steroiden oder der Notwendigkeit einer Hospitalisierung bei aufgetretenen Krankheitsschüben.
- Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr: Die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe unter Fingolimod war um 56 % statistisch signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a. Der Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 war unter Fingolimod tendenziell, jedoch nicht statistisch signifikant, höher als unter IFN-beta 1a. Die beiden

Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Schweregrades, des Einsatzes von Steroiden oder der Notwendigkeit einer Hospitalisierung bei aufgetretenen Krankheitsschüben.

4.3.1.3.1.2.1 Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr

Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, war die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe unter Fingolimod signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a (Tabelle 4-18). Unter Fingolimod war die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe weniger als halb so hoch wie unter IFN-beta 1a.

In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe kein signifikanter Unterschied zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a. Es ist anzunehmen, dass die Abweichung zur primären Analyse durch die deutlich niedrigere Fallzahl im Fingolimod-Arm bedingt ist (Tabelle 4-19).

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Rate Ratio [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| n | 140 | 25 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,23 [0,16; 0,34] | 0,54 [0,29; 0,98] | 0,44 [0,22; 0,89] | 0,022 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-2 | | | | |

Tabelle 4-19: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Rate Ratio [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| n | 17 | 25 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,67 [0,36; 1,25] | 0,51 [0,28; 0,91] | 1,32 [0,56; 3,10] | 0,530 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-2 | | | | |

Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, war der Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 unter Fingolimod tendenziell höher als unter IFN-beta 1a; Fingolimod senkte das Risiko für einen bestätigten Krankheitsschub um 47 % im Vergleich zu IFN-beta 1a (Tabelle 4-20, Abbildung 3). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

In der Sensitivitätsanalyse war der Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 unter Fingolimod ebenfalls nicht statistisch signifikant verschieden von dem unter IFN-beta 1a (Tabelle 4-21, Abbildung 4). Aufgrund der deutlich geringeren Fallzahlen in der Sensitivitätsanalyse ist die Schätzung der Effekte (Kaplan-Meier-Schätzer, HR) unpräziser.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| n | 140 | 25 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 80,45 (3,38) | 67,05 (9,56) | 0,53 [0,25; 1,13] | 0,099 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-3 | | | | |

Tabelle 4-21: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| n | 17 | 25 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 52,94 (12,11) | 67,05 (9,56) | 1,82 [0,67; 4,92] | 0,237 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-3 | | | | |

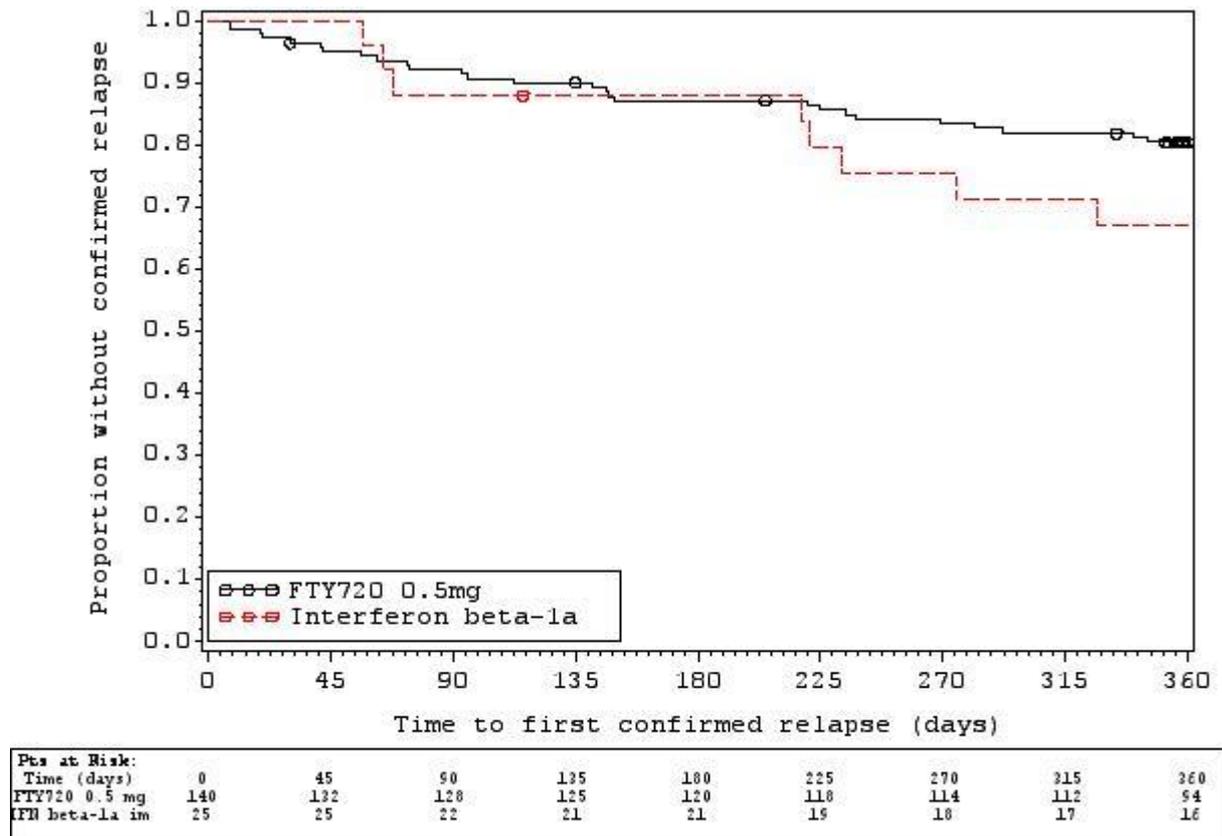


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

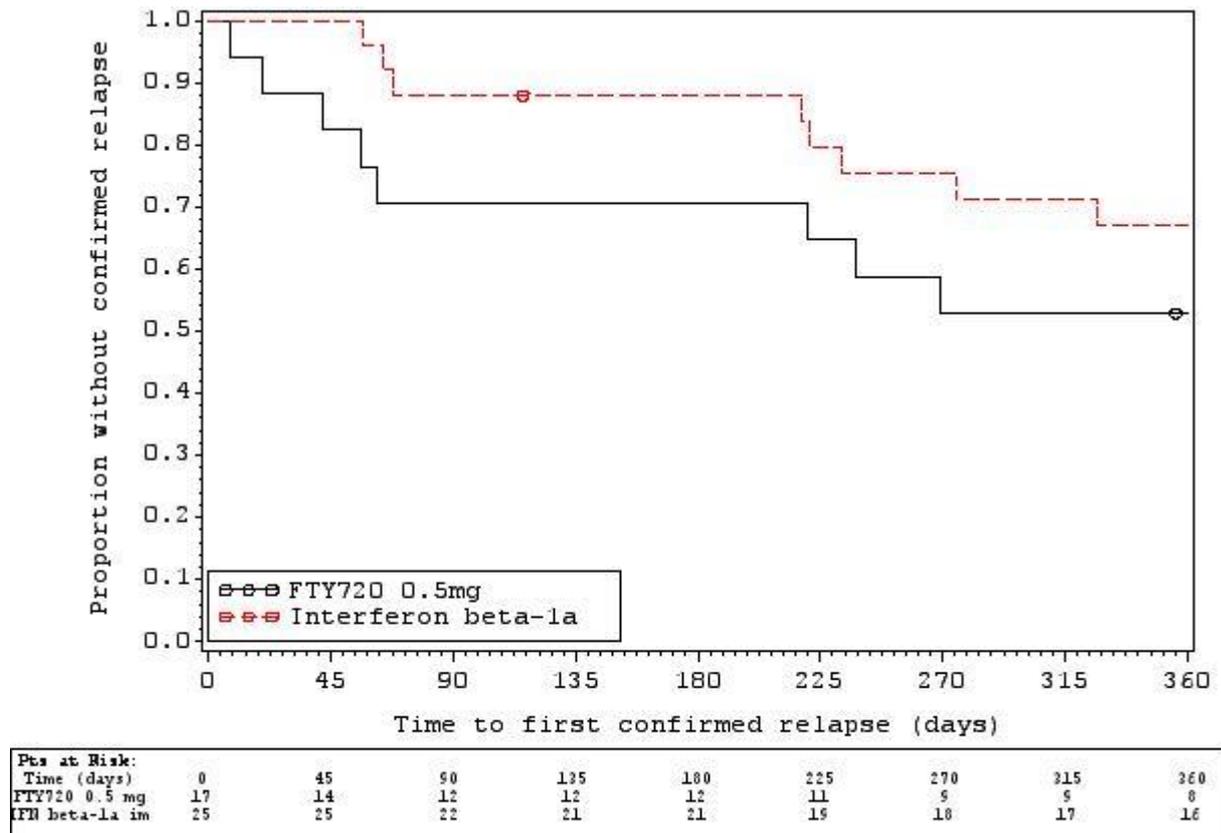


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT), Sensitivitätsanalyse

Merkmale der aufgetretenen Krankheitsschübe

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, unterschieden sich die Behandlungsgruppen nicht hinsichtlich des Schweregrades der aufgetretenen Krankheitsschübe, des Einsatzes von Steroiden oder der Notwendigkeit einer Hospitalisierung aufgrund eines Krankheitsschubs (Tabelle 4-22). Die Sensitivitätsanalyse ergab keine abweichenden Ergebnisse (Tabelle 4-23). Der Anteil der Krankheitsschübe, die den Einsatz von Steroiden erforderten oder zur Hospitalisierung der betroffenen Patienten führte, zeigt für den Fingolimod-Arm, dass in die Sensitivitätsanalyse schwerere Fälle eingeschlossen wurden: Alle 11 Krankheitsschübe mussten mit Steroiden behandelt werden und mehr als die Hälfte (6 von 11) erforderte die Hospitalisierung der betroffenen Patienten.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Merkmale der Krankheitsschübe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | p-Wert^a |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Krankheitsschübe | | | |
| Anzahl der Krankheitsschübe | 33 | 13 | |
| Schweregrad – n (%) ^b | | | 0,775 |
| leicht | 10 (30,3) | 6 (46,2) | |
| mittelschwer | 20 (60,6) | 6 (46,2) | |
| schwer | 3 (9,1) | 1 (7,7) | |
| Steroidgebrauch – n (%) ^b | 27 (81,8) | 13 (100,0) | 0,163 |
| Hospitalisierungen – n (%) ^b | 8 (24,2) | 4 (30,8) | 0,717 |
| a: Fishers exakter Test auf der Basis der Zahl der Krankheitsschübe | | | |
| b: Prozentwerte auf Basis der Anzahl der Schübe. | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-4 | | | |

Tabelle 4-23: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Merkmale der Krankheitsschübe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | p-Wert^a |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Krankheitsschübe | | | |
| Anzahl der Krankheitsschübe | 11 | 13 | |
| Schweregrad – n (%) ^b | | | 0,840 |
| leicht | 6 (54,5) | 6 (46,2) | |
| mittelschwer | 4 (36,4) | 6 (46,2) | |
| schwer | 1 (9,1) | 1 (7,7) | |
| Steroidgebrauch – n (%) ^b | 11 (100,0) | 13 (100,0) | N/A |
| Hospitalisierungen – n (%) ^b | 6 (54,5) | 4 (30,8) | 0,408 |
| a: Fishers exakter Test auf der Basis der Zahl der Krankheitsschübe | | | |
| b: Prozentwerte auf Basis der Anzahl der Schübe. | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-4 | | | |

4.3.1.3.1.2.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, war die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe unter Fingolimod statistisch signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a (Tabelle 4-24). Das Risiko für einen bestätigten Krankheitsschub war unter Fingolimod nur etwa halb so hoch wie unter IFN-beta 1a. Dies wird in der Sensitivitätsanalyse bestätigt (Tabelle 4-25).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Rate Ratio [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| n | 63 | 56 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,25 [0,14; 0,42] | 0,61 [0,40; 0,92] | 0,41 [0,20; 0,80] | 0,009 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-2 | | | | |

Tabelle 4-25: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Rate Ratio [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| n | 54 | 56 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,23 [0,13; 0,43] | 0,60 [0,39; 0,92] | 0,39 [0,19; 0,82] | 0,013 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-2 | | | | |

Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, war der Anteil schubfreier Patienten zu

Monat 12 unter Fingolimod tendenziell, jedoch statistisch nicht statistisch signifikant, höher als unter IFN-beta 1a (Tabelle 4-26, Abbildung 5). Fingolimod senkte das Risiko für einen bestätigten Krankheitsschub um 45 % im Vergleich zu IFN-beta 1a. Die Senkung des Risikos wird in der Sensitivitätsanalyse bestätigt (Tabelle 4-27, Abbildung 6).

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| n | 63 | 56 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 77,53 (5,29) | 63,98 (6,66) | 0,55 [0,27; 1,11] | 0,093 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-3 | | | | |

Tabelle 4-27: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| n | 54 | 56 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 79,37 (5,55) | 63,98 (6,66) | 0,51 [0,24; 1,07] | 0,077 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-3 | | | | |

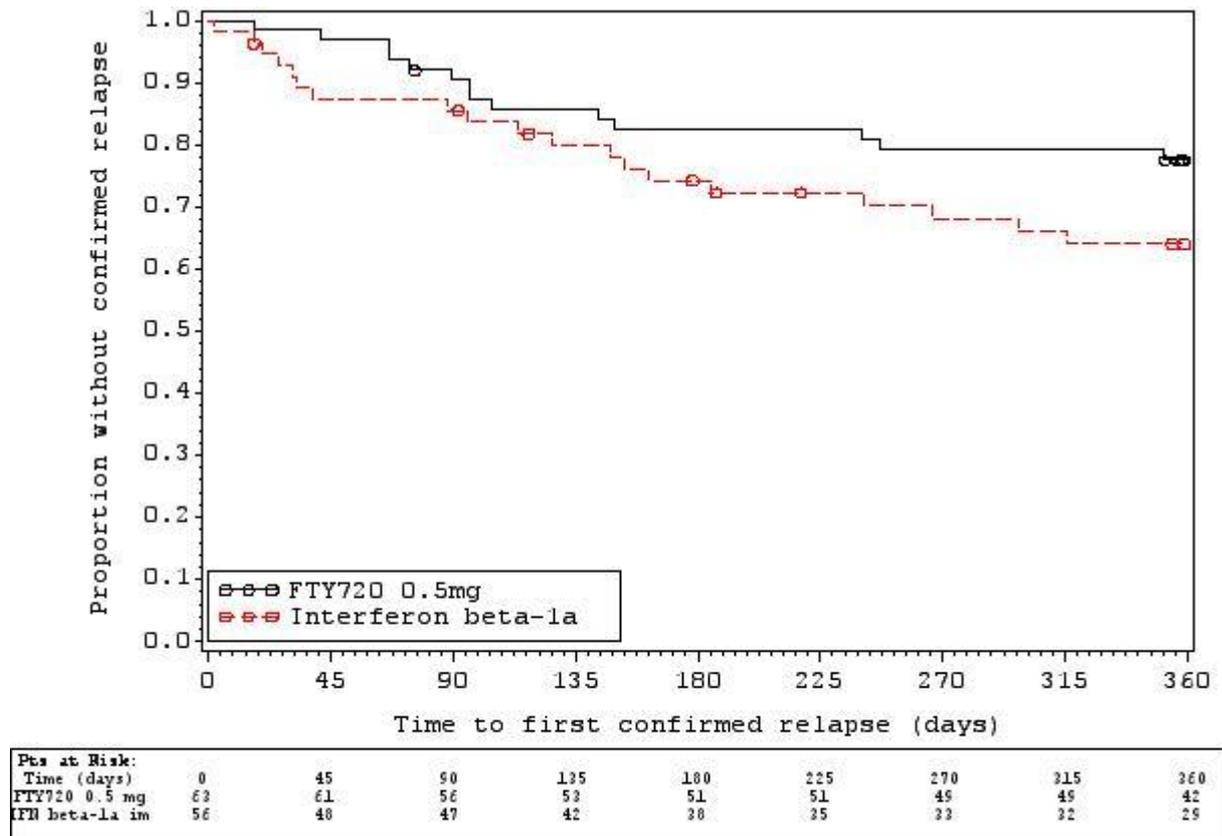


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

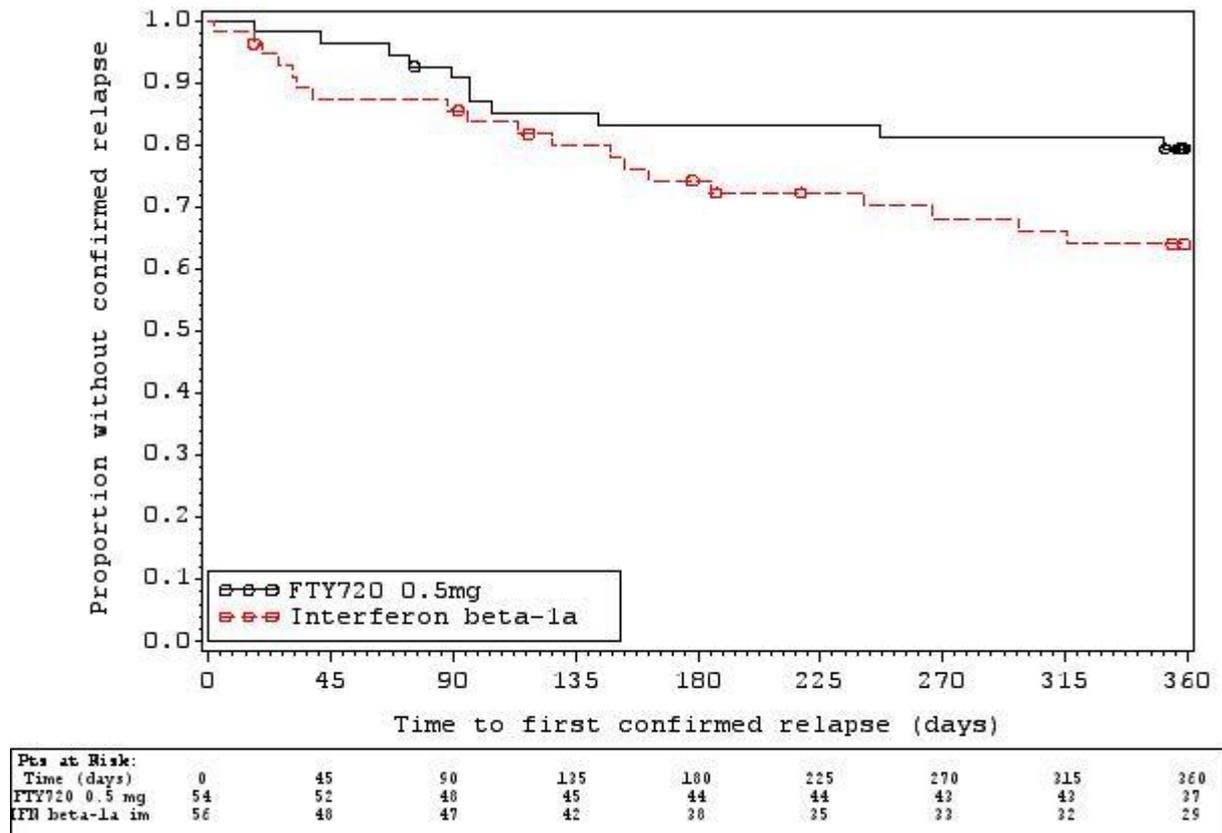


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT), Sensitivitätsanalyse

Merkmale der Krankheitsschübe

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, unterschieden sich die Behandlungsgruppen nicht hinsichtlich des Schweregrades der aufgetretenen Krankheitsschübe, des Einsatzes von Steroiden oder der Notwendigkeit einer Hospitalisierung aufgrund eines Krankheitsschubs (Tabelle 4-28). Die Sensitivitätsanalyse ergab keine abweichenden Ergebnisse (Tabelle 4-29).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Merkmale der Krankheitsschübe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | p-Wert^a |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| Krankheitsschübe | | | |
| Anzahl der Krankheitsschübe | 16 | 32 | |
| Schweregrad – n (%) ^b | | | 0,054 |
| leicht | 7 (43,8) | 4 (12,5) | |
| mittelschwer | 5 (31,3) | 18 (56,3) | |
| schwer | 4 (25,0) | 10 (31,3) | |
| Steroidgebrauch – n (%) ^b | 11 (68,8) | 27 (84,4) | 0,267 |
| Hospitalisierungen – n (%) ^b | 1 (6,3) | 6 (18,8) | 0,398 |
| a: Fishers exakter Test auf der Basis der Zahl der Krankheitsschübe | | | |
| b: Prozentwerte auf Basis der Anzahl der Schübe. | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-4 | | | |

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Merkmale der Krankheitsschübe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | p-Wert^a |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| Krankheitsschübe | | | |
| Anzahl der Krankheitsschübe | 13 | 32 | |
| Schweregrad – n (%) ^b | | | 0,154 |
| leicht | 5 (38,5) | 4 (12,5) | |
| mittelschwer | 4 (30,8) | 18 (56,3) | |
| schwer | 4 (30,8) | 10 (31,3) | |
| Steroidgebrauch – n (%) ^b | 10 (76,9) | 27 (84,4) | 0,672 |
| Hospitalisierungen – n (%) ^b | 0 (0,0) | 6 (18,8) | 0,160 |
| a: Fishers exakter Test auf der Basis der Zahl der Krankheitsschübe | | | |
| b: Prozentwerte auf Basis der Anzahl der Schübe. | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-4 | | | |

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.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.1.3 Behinderungsprogression (EDSS) – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Progression der Behinderung (EDSS)

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---|
| TRANSFORMS | <p>Die Behinderungsprogression wurde anhand des EDSS-Punktwertes abgeleitet.</p> <p>Der EDSS ist eine etablierte Skala zur Bewertung von neurologischen Beeinträchtigungen bei MS (17, 18). Er umfasst 1) eine Serie von Punktwerten in 8 verschiedenen „Funktionellen Systemen“ (FS) und 2) EDSS-Stufen von 0 (normal) bis 10 (Tod aufgrund von MS). Funktionelle Systeme (FS) sind Pyramidenbahn (z.B. Lähmungen), Kleinhirn (z.B. Ataxie, Tremor), Hirnstamm (z.B. Sprach-/Schluckstörungen), Sensorium (z.B. Verminderung des Berührungssinns), Blasen- und Mastdarmfunktionen (z.B. Harn- bzw. Stuhlinkontinenz), Sehfunktionen (z.B. eingeschränktes Gesichtsfeld, Skotom), zerebrale Funktionen (z.B. Wesensveränderung, Demenz). Die Erhebung des EDSS erfolgte zu Visite 1, 2 und allen Visiten ab Visite 7 sowie bei einem Krankheitsschub.</p> <p>Die Progression der Behinderung war im Prüfplan definiert als Erhöhung des EDSS um 1 Punkt für Patienten mit einem EDSS von 0,0 bis 5,0 bei Studienbeginn oder um 0,5 Punkte für Patienten mit einem EDSS von 5,5 Punkten oder mehr zu Studienbeginn. Eine bestätigte Progression der Behinderung („3-month confirmed disability progression“) war im Prüfplan definiert als eine auch 3 Monate nach der ersten Erhöhung fortdauernde Erhöhung des EDSS im Vergleich zu Studienbeginn. Jeder EDSS-Punktwert, der während der 3-monatigen Phase erhoben wurde, musste ebenfalls die Kriterien für eine Progression erfüllen.</p> <p>Im Studienbericht analysiert und berichtet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten bestätigten Progression der Behinderung (Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 basierend auf dem EDSS) <p>Im Dossier wurde für die Zeit bis zur ersten bestätigten Progression der Behinderung zusätzlich eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt und der Schätzer für die HR mit dem dazugehörigen Konfidenzintervall und p-Wert berichtet.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt bestätigte Progression der Behinderung 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 |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| TRANSFORMS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt bestätigte Progression der Behinderung (EDSS-Progression) als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber (Prüfarzt und unabhängiger Neurologe) verblindet waren, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht vorliegen. Die Kriterien für eine (bestätigte) Progression der Behinderung (EDSS) waren a priori im Prüfplan definiert. Die Herleitung der Ereigniszeiten aus den berichteten (bestätigten) Krankheitsschüben war ebenfalls a priori im Prüfplan definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist nur mit einem niedrigen daraus resultierenden Verzerrungspotenzial zu rechnen. Die statistische Analyse wurde wie im Prüfplan bzw. statistischen Analyseplan geplant durchgeführt und berichtet. Alle Patienten wurden wie randomisiert behandelt und analysiert. Es kann daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind.

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse: Behinderungsprogression (EDSS)

- Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr: Der Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 war unter Fingolimod nicht statistisch signifikant verschieden von dem unter IFN-beta 1a.
- Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr: Der Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 war unter Fingolimod nicht statistisch signifikant verschieden von dem unter IFN-beta 1a.

4.3.1.3.1.3.1 Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, war der Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 unter Fingolimod nicht statistisch signifikant verschieden von dem unter IFN-beta 1a (Tabelle 4-32, Abbildung 7). Dies wird auch in der Sensitivitätsanalyse bestätigt (Tabelle 4-33, Abbildung 8).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| n | 140 | 25 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 94,20 (1,99) | 96,00 (3,92) | 1,37 [0,17; 11,00] | 0,768 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-5 | | | | |

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|---------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| n | 17 | 25 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 94,12 (5,71) | 96,00 (3,92) | n. e. | > 0,999 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen n. e.: nicht schätzbar, da Anpassung des Modells nicht möglich Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-5 | | | | |

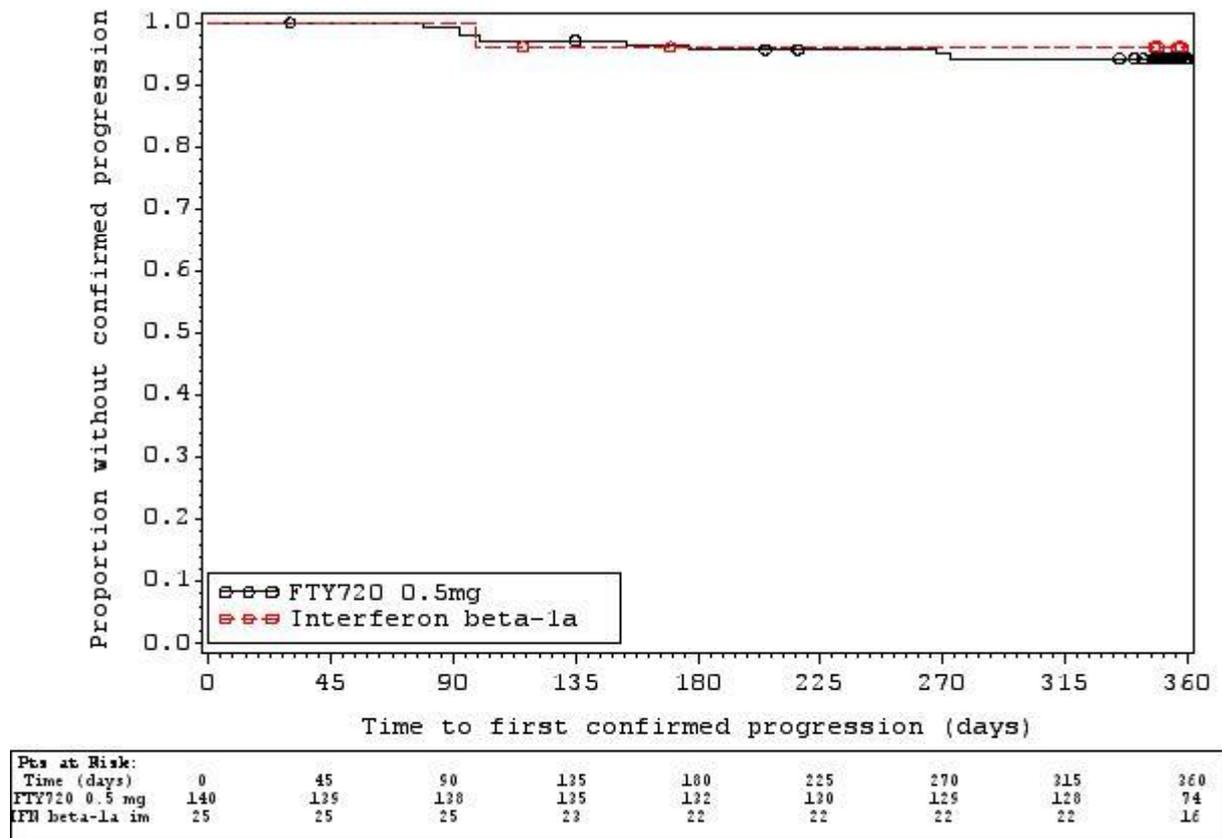


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

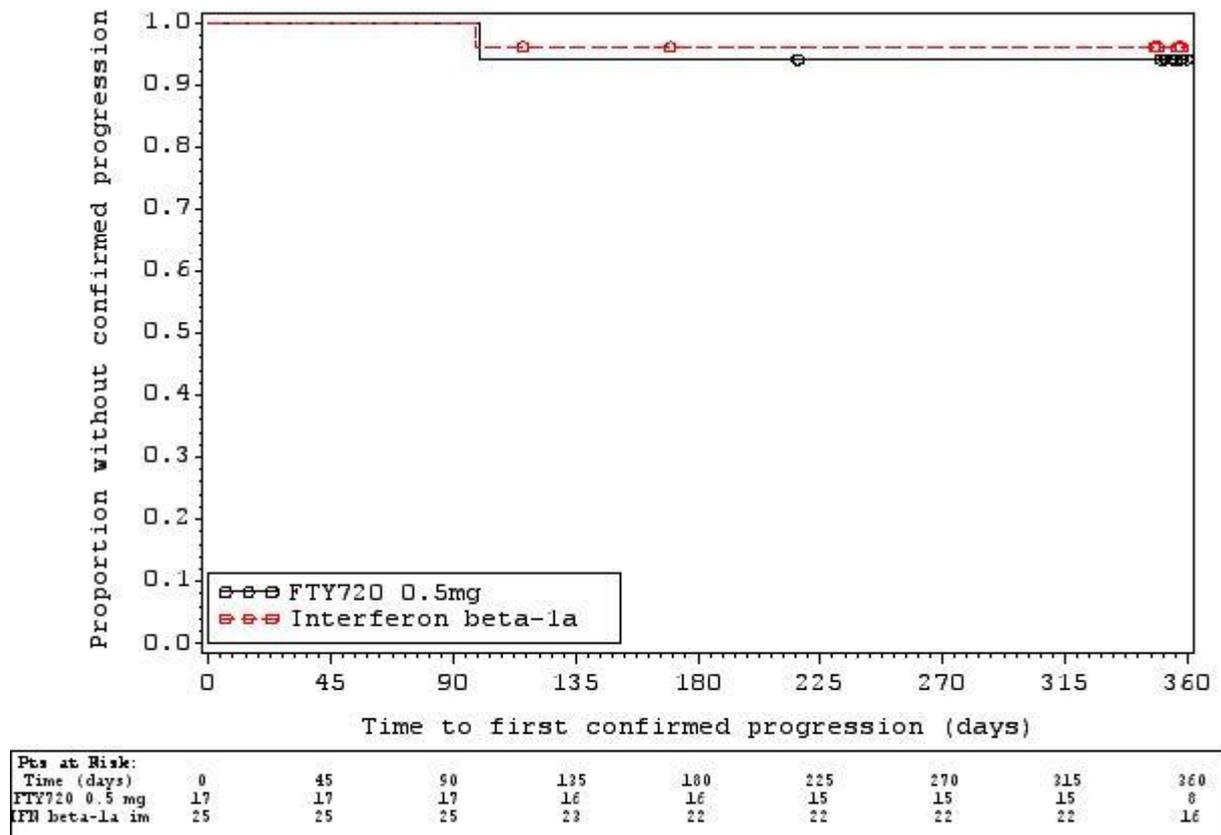


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT), Sensitivitätsanalyse

4.3.1.3.1.3.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, war der Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 unter Fingolimod nicht statistisch signifikant verschieden von dem unter IFN-beta 1a (Tabelle 4-34, Abbildung 9). Die Sensitivitätsanalyse ergab keine abweichenden Ergebnisse (Tabelle 4-35, Abbildung 10).

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| n | 63 | 56 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 93,52 (3,13) | 92,26 (3,73) | 0,89 [0,22; 3,57] | 0,866 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-5 | | | | |

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| n | 54 | 56 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 94,34 (3,17) | 92,26 (3,73) | 0,76 [0,17; 3,42] | 0,724 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-5 | | | | |

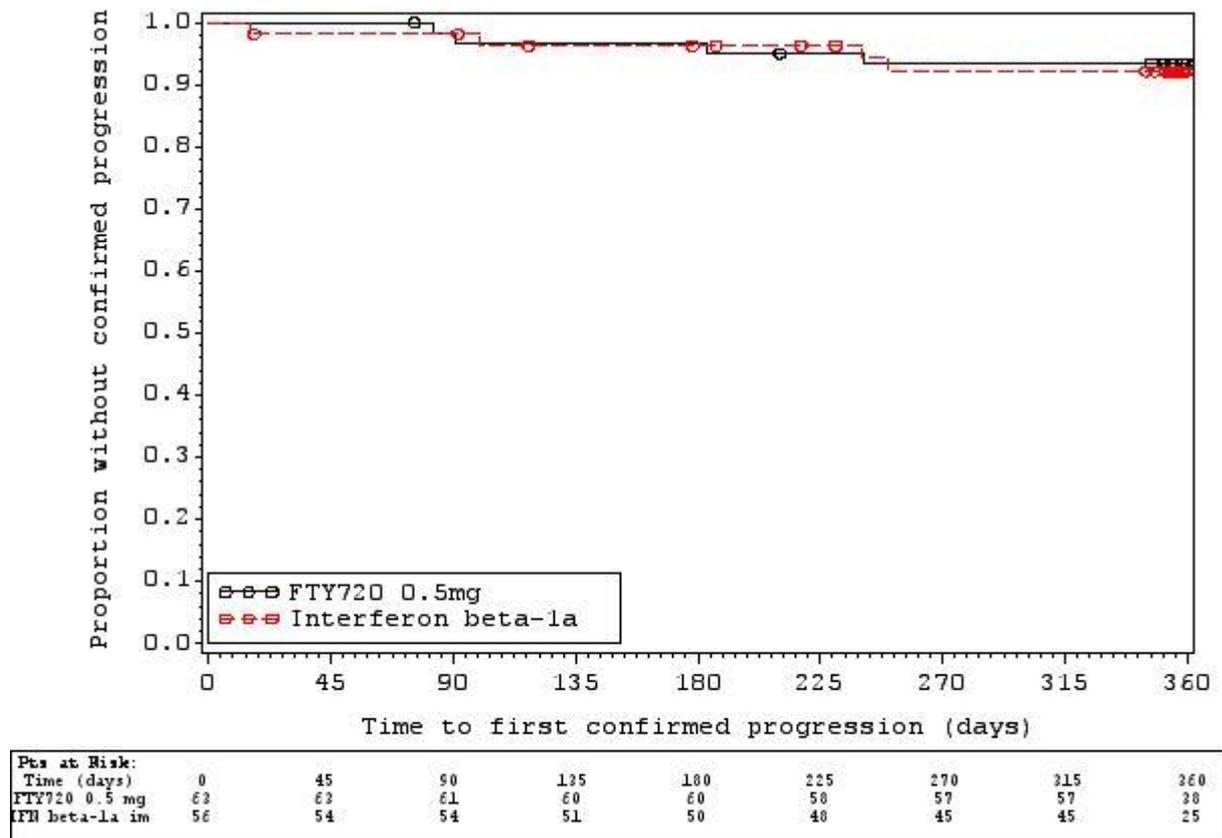


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

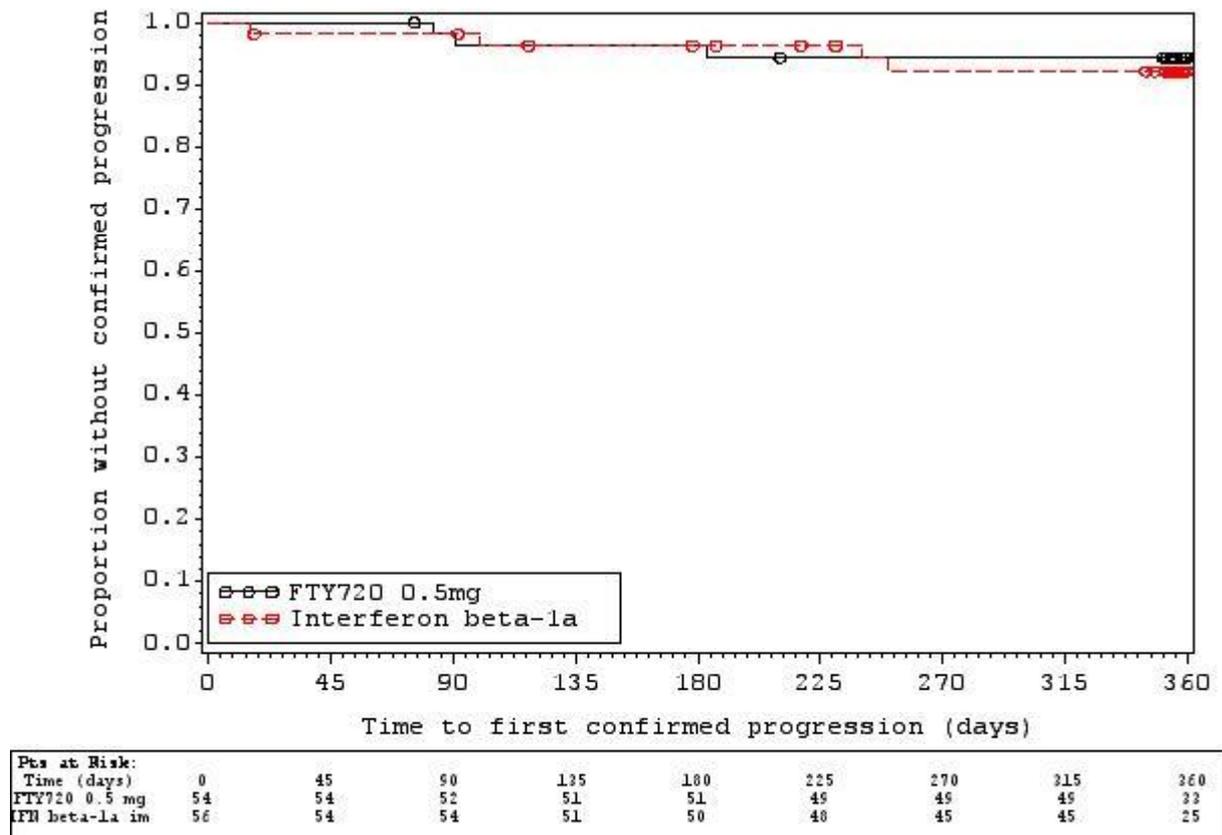


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT), Sensitivitätsanalyse

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.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.1.4 Schweregrad der Behinderung (MSFC) – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Progression der Behinderung (MSFC)

| Studie | Operationalisierung |
|------------|--|
| TRANSFORMS | <p>Der Schweregrad der Behinderung wurde zusätzlich anhand des MSFC erhoben.</p> <p>Der MSFC ist eine neurologische Leistungsskala zur objektiven quantitativen Beurteilung des Schweregrades der Behinderungen bei MS-Patienten (19, 20). Die Leistung wird in 3 klinischen Dimensionen gemessen: Armfunktion („Nine-Hole Peg Test“ [9-HPT], ein Stecktest, der mit dem rechten und dem linken Arm durchzuführen ist, gemessen wird die Zeit in Sekunden), Beinfunktion („Timed 25-foot walking Distance“ [T25-FW], Zeit in Sekunden zur Bewältigung einer bestimmten Gehstrecke) sowie die Beurteilung der kognitiven Funktion („Paced Auditory Serial Addition Test“ [PASAT-3]). Der PASAT wurde in der jeweiligen Landessprache implementiert. Beim 9-HPT und T25-FW zeigt eine Abnahme der Werte eine Verbesserung in der betreffenden Komponente an. Beim PASAT-3 bedeuten zunehmende Werte eine Verbesserung.</p> <p>Die Ergebnisse des 9-HPT, T25-FW und PASAT-3 werden in Form des MSFC-z zusammengefasst, um die durchschnittliche Änderung in allen 3 Tests abzubilden. Beim MSFC-z zeigen höhere Werte ebenfalls eine Verbesserung an.</p> <p>Während der Eingangsuntersuchung (Visite 1) wurden 3 Übungssitzungen durchgeführt, bevor dann der Wert zu Studienbeginn an Visite 2 erhoben wurde. Der MSFC wurde danach zu Monat 3, Monat 6, Monat 9 und Monat 12 (Studienende) erhoben.</p> <p>Im Studienbericht analysiert und berichtet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANCOVA für die mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn zu Monat 12 für den MSFC-z und die Komponenten T25-FW, 9-HPT und PASAT-3. <p>Für das Dossier wurden die Endpunkte analog analysiert und berichtet.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt bestätigte Progression der Behinderung 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 |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| TRANSFORMS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung (gemessen mittels MSFC) als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber (Prüfarzt und unabhängiger neurologischer Beurteiler) verblindet waren, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht vorliegen.

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse: Schweregrad der Behinderung (MSFC)

- Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr: Die mittlere Veränderung zu Monat 12 war sowohl im MSFC-z als auch in den Komponenten T25-FW (Funktion der unteren Extremitäten), 9-HPT (Funktion der oberen Extremitäten) und PASAT-3 (kognitive Funktion) unter Fingolimod nicht statistisch signifikant von der unter IFN-beta 1a verschieden.
- Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr: Die mittlere Veränderung war sowohl im MSFC-z als auch in den Komponenten T25-FW (Funktion der unteren Extremitäten) und 9-HPT (Funktion der oberen Extremitäten) zu Monat 12 unter Fingolimod nicht statistisch signifikant von der unter IFN-beta 1a verschieden. Die mittlere Veränderung im PASAT-3 war hingegen unter Fingolimod statistisch signifikant besser als unter IFN-beta 1a. Unter Fingolimod verbesserte sich die kognitive Funktion, gemessen anhand des PASAT-3, im Vergleich zu Studienbeginn, während sich Patienten unter IFN-beta 1a verschlechterten.

4.3.1.3.1.4.1 Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, war die mittlere Veränderung sowohl im MSFC-z als auch in den Komponenten T25-FW (Funktion der unteren Extremitäten), 9-HPT (Funktion der oberen Extremitäten) und im PASAT-3 (kognitive Funktion) zu Monat 12 unter Fingolimod nicht statistisch signifikant von denen unter IFN-beta 1a verschieden (Tabelle 4-38). Dies wird auch in der Sensitivitätsanalyse bestätigt (Tabelle 4-39).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| MSFC | | | | |
| MSFC-z | | | | |
| n | 126 | 19 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,00 (0,051) | 0,20 (0,103) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,01 (0,055) | -0,13 (0,103) | 0,12 [-0,08; 0,32] | 0,249 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| n | 127 | 20 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,89 (0,290) | 5,74 (0,355) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,33 (0,875) | 2,61 (1,624) | -2,28 [-5,46; 0,89] | 0,157 |
| 9-HPT | | | | |
| n | 127 | 20 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 22,04 (0,638) | 21,53 (1,157) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,23 (0,577) | -0,71 (1,006) | 0,94 [-0,99; 2,87] | 0,337 |
| PASAT-3 | | | | |
| n | 126 | 20 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 47,26 (1,077) | 51,70 (2,403) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,22 (0,874) | -0,21 (1,578) | 1,44 [-1,65; 4,53] | 0,359 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-6, A-II-7, A-II-8 und A-II-9 | | | | |

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| MSFC | | | | |
| MSFC-z | | | | |
| n | 16 | 19 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,26 (0,102) | 0,20 (0,103) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,05 (0,100) | -0,10 (0,093) | 0,05 [-0,17; 0,28] | 0,585 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| n | 16 | 20 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,24 (0,321) | 5,74 (0,355) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,45 (2,145) | 0,95 (2,112) | 0,50 [-1,88; 2,89] | 0,618 |
| 9-HPT | | | | |
| n | 16 | 20 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 20,44 (1,028) | 21,53 (1,157) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,99 (0,666) | -0,09 (0,546) | 1,08 [-0,61; 2,77] | 0,199 |
| PASAT-3 | | | | |
| n | 16 | 20 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 53,31 (1,505) | 51,70 (2,403) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,55 (1,372) | -1,01 (1,105) | 0,46 [-2,89; 3,80] | 0,778 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; | | | | |
| T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quellen: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-6, A-I-7, A-I-8 und A-I-9 | | | | |

4.3.1.3.1.4.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, verbesserte sich die kognitive Funktion der Patienten (gemessen anhand des PASAT-3) unter Fingolimod und verschlechterte sich unter

IFN-beta 1a (Tabelle 4-40). Der Unterschied war statistisch signifikant. Der MSFC-z blieb unter Fingolimod nahezu unverändert, während er sich unter IFN-beta 1a tendenziell verschlechterte (Differenz nicht statistisch signifikant). Sowohl die signifikante Verbesserung der kognitiven Funktion als auch die tendenzielle Verbesserung des MSFC-z werden von der Sensitivitätsanalyse bestätigt (Tabelle 4-41). Die mittlere Veränderung im T25-FW und im 9-HPT zu Monat 12 war unter Fingolimod nicht statistisch signifikant verschieden von der unter IFN-beta 1a.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung in MSFC-Werten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| MSFC | | | | |
| MSFC-z | | | | |
| n | 57 | 46 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,03 (0,070) | -0,00 (0,068) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,01 (0,053) | -0,11 (0,057) | 0,12 [-0,01; 0,25] | 0,067 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| n | 57 | 46 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,19 (0,398) | 6,20 (0,434) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,70 (0,659) | 0,27 (0,715) | 0,42 [-1,19; 2,04] | 0,604 |
| 9-HPT | | | | |
| n | 57 | 46 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 22,26 (0,719) | 22,23 (0,799) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,02 (0,519) | 1,00 (0,557) | -0,98 [-2,13; 0,17] | 0,092 |
| PASAT-3 | | | | |
| n | 57 | 46 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 47,81 (1,387) | 49,52 (1,414) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,74 (0,953) | -0,85 (1,038) | 2,59 [0,25; 4,93] | 0,031 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |

Quellen: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-6, B1-II-7, B1-II-8 und B1-II-9

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung in MSFC-Werten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| MSFC | | | | |
| MSFC-z | | | | |
| n | 50 | 46 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,05 (0,077) | -0,00 (0,068) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,02 (0,054) | -0,11 (0,058) | 0,13 [-0,00; 0,26] | 0,058 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| n | 50 | 46 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,20 (0,403) | 6,20 (0,434) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,70 (0,706) | 0,29 (0,759) | 0,41 [-1,31; 2,13] | 0,637 |
| 9-HPT | | | | |
| n | 50 | 46 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 22,43 (0,777) | 22,23 (0,799) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,04 (0,483) | 0,95 (0,519) | -0,91 [-2,05; 0,23] | 0,117 |
| PASAT-3 | | | | |
| n | 50 | 46 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 47,50 (1,506) | 49,52 (1,414) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,92 (0,994) | -0,79 (1,074) | 2,71 [0,25; 5,16] | 0,031 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; | | | | |
| T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quellen: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-6, B1-I-7, B1-I-8 und B1-I-9 | | | | |

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.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|------------|--|
| TRANSFORMS | <p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschter (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) sowie von Schwangerschaften. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Laborparameter (hämatologisch, biochemisch und Urinanalyse) wurden regelmäßig durch ein Zentrallabor überwacht. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. Im Prüfplan waren Kriterien für klinisch bemerkenswerte abnormale Werte definiert. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Im Studienbericht sind folgende Ereignisse analysiert und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) • Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) • Inzidenz von Studienabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen • Inzidenz von relevanten unerwünschten Ereignissen Als „relevant“ wurden solche Ereignisse definiert, die im Risk-Management-Plan als identifizierte Risiken gelistet sind (siehe Angaben zum RMP in Modul 3). <p>Für das Dossier wurden neben der Inzidenz noch die Risikoschätzer OR, RR und RD mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten berichtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MedDRA PT, SOC oder SMQ für relevante UE: Bradykardie/AV-Überleitungsstörungen: SMQ Narrow: Bradyarrhythmias (incl. conduction defects and disorders of sinus node function); PT Bradycardia, Electrocardiogram RR interval prolonged, Heart rate decreased, Syncope Infektionen: SOC: Infections and infestations Hypertonie: SMQ Narrow: Hypertension Lebererkrankungen: SMQ: Drug related hepatic disorders – comprehensive search Lymphopenie: PT: Lymphopenia, Lymphocyte count abnormal, Lymphocyte count decreased, Lymphocyte percentage decreased Leukopenie: PT: Leukopenia, White blood cell disorder, White blood cell count abnormal, White blood cell count decreased Makulaödem: PT: Macular oedema, Macular hole, Macular pseudohole, Macular cyst, Retinal oedema, Diabetic retinal oedema, Papilloedema, Pseudopapilloedema Malignitäten: SMQ Broad: Malignant or unspecified tumours QT-Intervallverlängerung: SMQ Broad: Torsade de pointes/QT prolongation Grippeähnliche Symptome: PT: Influenza like illness Reaktionen an der Einstichstelle: PT: Injection site erythema, Injection site haematoma, Injection site haemorrhage, Injection site pain, Injection site pruritus, Injection site reaction, Injection site irritation, Injection site swelling, Injection site infection PRES: PT: Posterior reversible encephalopathy syndrome Reproduktionstoxizität: SMQ Broad: Pregnancy and neonatal topics Bronchokonstriktion: SMQ Broad: Asthma/bronchospasm Varicella-Zoster-Virus-Infektion: PT: Colitis herpes, Congenital varicella infection, Encephalitis herpes, Encephalitis post varicella, Gastritis herpes, Genital herpes zoster, Herpes dermatitis, Herpes gestationis, Herpes pharyngitis, Herpes sepsis, Herpes virus infection, Herpes zoster, Herpes zoster oticus, Herpes zoster ophthalmic, Herpes zoster disseminated, Herpes zoster infection neurological, Herpes zoster multi-dermatomal, Keratitis herpetic, Meningitis herpes, Meningoencephalitis herpetic, Necrotising herpetic retinopathy, Pneumonia herpes viral, Post herpetic neuralgia, Proctitis herpes, Varicella and Varicella post vaccine. Diese Vorgehensweise wurde von den Zulassungsbehörden mit dem RMP approbiert. |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Prüfarzt) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht vorliegen. Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse waren im Prüfplan a priori definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und das Verzerrungspotenzial ist niedrig (3). Die statistische Analyse wurde wie im Prüfplan und im statistischen Analyseplan geplant durchgeführt. Alle Patienten wurden wie randomisiert behandelt und analysiert. Es kann daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind.

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse: Unerwünschte Ereignisse

- Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr: Der Anteil an Patienten mit UE, SUE und Abbruch wegen UE war zwischen beiden Behandlungen ähnlich hoch und nicht statistisch signifikant verschieden. Unter Fingolimod litten signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a. Bezüglich des Auftretens der restlichen relevanten UE waren beide Behandlungen ähnlich und nicht statistisch signifikant verschieden.

- Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr: Der Anteil an Patienten mit UE, SUE und Abbruch wegen UE war zwischen beiden Behandlungen ähnlich hoch und nicht statistisch signifikant verschieden. Unter Fingolimod litten signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a. Bezüglich des Auftretens der restlichen relevanten UE waren beide Behandlungen ähnlich und nicht statistisch signifikant verschieden.

4.3.1.3.1.5.1 Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, war der Anteil an Patienten mit UE, SUE und Abbruch wegen UE zwischen beiden Behandlungen nicht statistisch signifikant verschieden (Tabelle 4-44, relatives Risiko). Die Sensitivitätsanalyse erbrachte keine abweichenden Ergebnisse (Tabelle 4-47).

Unter Fingolimod litten signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a (Tabelle 4-46). Die Inzidenzen der weiteren relevanten UE waren in beiden Behandlungsarmen ähnlich und nicht statistisch signifikant verschieden. Auch dies wird in der Sensitivitätsanalyse bestätigt (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Anzahl Patienten – n (%) | | | | | |
| UE | 119 (85,0) | 23 (92,0) | 0,49 [0,11; 2,25] 0,361 | 0,92 [0,81; 1,06] 0,250 | -7,0 [-19,2; 5,2] 0,260 |
| SUE | 10 (7,1) | 1 (4,0) | 1,85 [0,23;15,09] 0,567 | 1,79 [0,24; 13,34] 0,572 | 3,1 [-5,6; 11,9] 0,483 |
| Studienabbruch wegen UE | 8 (5,7) | 0 (0,0) | n. e. | 3,13 [0,19; 52,66] 0,427 | 5,7 [1,9; 9,6] 0,004 |
| n. e.: nicht schätzbar Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-15 | | | | | |

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Anzahl Patienten – n (%) | | | | | |
| UE | 15 (88,2) | 23 (92,0) | 0,65 [0,08; 5,14] 0,685 | 0,96 [0,78; 1,18] 0,695 | –3,8 [–22,4; 14,9] 0,692 |
| SUE | 1 (5,9) | 1 (4,0) | 1,50 [0,09;25,75] 0,780 | 1,47 [0,10; 21,94] 0,780 | 1,9 [–11,7; 15,5] 0,786 |
| Studienabbruch wegen UE | 2 (11,8) | 0 (0,0) | n. e. | 7,22 [0,37;141,67] 0,193 | 11,8 [–3,6; 27,1] 0,132 |
| n. e.: nicht schätzbar Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-15 | | | | | |

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert |
| Relevante UE | | | | | |
| Bradykardie/AV- Überleitungs- störungen | 4 (2,9) | 0 (0,0) | n. e. | 1,66 [0,09; 29,91] 0,731 | 2,9 [0,1; 5,6] 0,042 |
| Infektionen | 77 (55,0) | 9 (36,0) | 2,17 [0,90; 5,25] 0,085 | 1,53 [0,89; 2,63] 0,127 | 19,0 [-1,5; 39,5] 0,070 |
| Hypertonie | 7 (5,0) | 1 (4,0) | 1,26 [0,15; 10,74] 0,831 | 1,25 [0,16; 9,73] 0,831 | 1,0 [-7,5; 9,5] 0,817 |
| Lebererkrankung | 20 (14,3) | 0 (0,0) | n. e. | 7,56 [0,47; 121,15] 0,153 | 14,3 [8,5; 20,1] < 0,001 |
| Lymphopenie | 1 (0,7) | 0 (0,0) | n. e. | 0,55 [0,02; 13,21] 0,715 | 0,7 [-0,7; 2,1] 0,316 |
| Leukopenie | 6 (4,3) | 0 (0,0) | n. e. | 2,40 [0,14; 41,27] 0,547 | 4,3 [0,9; 7,6] 0,012 |
| Makulaödem | 0 (0,0) | 0 (0,0) | — | — | 0,0 [—] — |
| Malignitäten | 2 (1,4) | 0 (0,0) | n. e. | 0,92 [0,05; 18,66] 0,958 | 1,4 [-0,5; 3,4] 0,154 |
| QT-Intervall- verlängerung | 2 (1,4) | 0 (0,0) | n. e. | 0,92 [0,05; 18,66] 0,958 | 1,4 [-0,5; 3,4] 0,154 |
| Grippeähnliche Symptome | 6 (4,3) | 9 (36,0) | 0,08 [0,03; 0,25] < 0,001 | 0,12 [0,05; 0,31] < 0,001 | -31,7 [-50,8; -12,6] 0,001 |
| Reaktionen an der Einstichstelle | 2 (1,4) | 1 (4,0) | 0,35 [0,03; 3,99] 0,396 | 0,36 [0,03; 3,79] 0,393 | -2,6 [-10,5; 5,4] 0,525 |
| PRES | 0 (0,0) | 0 (0,0) | — | — | 0,0 [—] — |
| Reproduktions- toxizität | 0 (0,0) | 0 (0,0) | — | — | 0,0 [—] — |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert |
| Relevante UE | | | | | |
| Bronchokonstriktion | 3 (2,1) | 0 (0,0) | n. e. | 1,29 [0,07; 24,26] 0,865 | 2,1 [-0,3; 4,5] 0,080 |
| Varizella-Zoster- Virusinfektion | 2 (1,4) | 1 (4,0) | 0,35 [0,03; 3,99] 0,396 | 0,36 [0,03; 3,79] 0,393 | -2,6 [-10,5; 5,4] 0,525 |
| n. e.: nicht schätzbar Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-15 | | | | | |

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt relevante UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert |
| Relevante UE | | | | | |
| Bradykardie/AV- Überleitungs- störungen | 0 (0,0) | 0 (0,0) | — | — | 0,0 [—] — |
| Infektionen | 11 (64,7) | 9 (36,0) | 3,26 [0,90;11,80] 0,072 | 1,80 [0,96; 3,37] 0,068 | 28,7 [-0,8; 58,2] 0,056 |
| Hypertonie | 1 (5,9) | 1 (4,0) | 1,50 [0,09;25,75] 0,780 | 1,47 [0,10; 21,94] 0,780 | 1,9 [-11,7; 15,5] 0,786 |
| Lebererkrankung | 5 (29,4) | 0 (0,0) | n. e. | 15,89 [0,94;269,80] 0,056 | 29,4 [7,8; 51,1] 0,008 |
| Lymphopenie | 0 (0,0) | 0 (0,0) | — | — | 0,0 [—] — |
| Leukopenie | 0 (0,0) | 0 (0,0) | — | — | 0,0 [—] — |
| Makulaödem | 0 (0,0) | 0 (0,0) | — | — | 0,0 [—] — |
| Malignitäten | 1 (5,9) | 0 (0,0) | n. e. | 4,33 [0,19;100,49] 0,361 | 5,9 [-5,3; 17,1] 0,303 |
| QT-Intervall- verlängerung | 1 (5,9) | 0 (0,0) | n. e. | 4,33 [0,19;100,49] 0,361 | 5,9 [-5,3; 17,1] 0,303 |
| Grippeähnliche Symptome | 1 (5,9) | 9 (36,0) | 0,11 [0,01; 0,98] 0,048 | 0,16 [0,02; 1,17] 0,072 | -30,1 [-52,0; -8,2] 0,007 |
| Reaktionen an der Einstichstelle | 0 (0,0) | 1 (4,0) | n. e. | 0,48 [0,02; 11,17] 0,649 | -4,0 [-11,7; 3,7] 0,307 |
| PRES | 0 (0,0) | 0 (0,0) | — | — | 0,0 [—] — |
| Reproduktions- toxizität | 0 (0,0) | 0 (0,0) | — | — | 0,0 [—] — |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert |
| Relevante UE | | | | | |
| Bronchokonstriktion | 0 (0,0) | 0 (0,0) | — | — | 0,0 [—] — |
| Varicella-Zoster Virusinfektionen | 0 (0,0) | 1 (4,0) | n. e. | 0,48 [0,02; 11,17] 0,649 | -4,0 [-11,7; 3,7] 0,307 |
| n. e.: nicht schätzbar Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-15 | | | | | |

4.3.1.3.1.5.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, war der Anteil an Patienten mit UE, SUE und Abbruch wegen UE zwischen beiden Behandlungen nicht statistisch signifikant verschieden (Tabelle 4-48, relatives Risiko). Bei SUE deutet das relative Risiko jedoch auf eine tendenziell erhöhte Inzidenz unter Fingolimod hin. Die Sensitivitätsanalyse erbrachte keine hierin abweichenden Ergebnisse (Tabelle 4-49).

Unter Fingolimod litten signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a (Tabelle 4-50). Die Inzidenzen der weiteren relevanten UE waren in beiden Behandlungsarmen ähnlich und nicht statistisch signifikant verschieden. Auch dies wird in der Sensitivitätsanalyse bestätigt (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Anzahl Patienten – n (%) | | | | | |
| UE | 59 (93,7) | 49 (87,5) | 2,11 [0,58; 7,62] 0,256 | 1,07 [0,95; 1,20] 0,259 | 6,2 [-4,4; 16,7] 0,253 |
| SUE | 8 (12,7) | 2 (3,6) | 3,93 [0,80; 19,34] 0,093 | 3,56 [0,79; 16,05] 0,099 | 9,1 [-0,4; 18,7] 0,061 |
| Studienabbruch wegen UE | 2 (3,2) | 3 (5,4) | 0,58 [0,09; 3,60] 0,558 | 0,59 [0,10; 3,42] 0,558 | -2,2 [-9,5; 5,1] 0,559 |
| n. e.: nicht schätzbar | | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-15 | | | | | |

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Anzahl Patienten – n (%) | | | | | |
| UE | 50 (92,6) | 49 (87,5) | 1,79 [0,49; 6,49] 0,378 | 1,06 [0,93; 1,20] 0,373 | 5,1 [-6,0; 16,2] 0,370 |
| SUE | 6 (11,1) | 2 (3,6) | 3,37 [0,65; 17,51] 0,148 | 3,11 [0,66; 14,75] 0,153 | 7,5 [-2,1; 17,2] 0,127 |
| Studienabbruch wegen UE | 2 (3,7) | 3 (5,4) | 0,68 [0,11; 4,23] 0,679 | 0,69 [0,12; 3,98] 0,679 | -1,7 [-9,4; 6,1] 0,676 |
| n. e.: nicht schätzbar | | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-15 | | | | | |

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert |
| Relevante UE | | | | | |
| Bradykardie/AV-Überleitungsstörungen | 2 (3,2) | 0 (0,0) | n. e. | 4,45 [0,22; 90,83] 0,332 | 3,2 [–1,2; 7,5] 0,151 |
| Infektionen | 36 (57,1) | 32 (57,1) | 1,00 [0,48; 2,07] > 0,999 | 1,00 [0,73; 1,37] > 0,999 | 0,0 [–17,8; 17,8] > 0,999 |
| Hypertonie | 4 (6,3) | 0 (0,0) | n. e. | 8,02 [0,44; 145,66] 0,159 | 6,3 [0,3; 12,4] 0,039 |
| Lebererkrankung | 6 (9,5) | 2 (3,6) | 2,84 [0,55; 14,70] 0,213 | 2,67 [0,56; 12,68] 0,218 | 6,0 [–2,8; 14,7] 0,181 |
| Lymphopenie | 2 (3,2) | 0 (0,0) | n. e. | 4,45 [0,22; 90,83] 0,332 | 3,2 [–1,2; 7,5] 0,151 |
| Leukopenie | 2 (3,2) | 0 (0,0) | n. e. | 4,45 [0,22; 90,83] 0,332 | 3,2 [–1,2; 7,5] 0,151 |
| Makulaödem | 2 (3,2) | 0 (0,0) | n. e. | 4,45 [0,22; 90,83] 0,332 | 3,2 [–1,2; 7,5] 0,151 |
| Malignitäten | 2 (3,2) | 1 (1,8) | 1,80 [0,16; 20,44] 0,634 | 1,78 [0,17; 19,08] 0,635 | 1,4 [–4,2; 6,9] 0,624 |
| QT-Intervallverlängerung | 1 (1,6) | 0 (0,0) | n. e. | 2,67 [0,11; 64,29] 0,545 | 1,6 [–1,5; 4,7] 0,313 |
| Grippeähnliche Symptome | 0 (0,0) | 16 (28,6) | n. e. | 0,03 [0,00; 0,44] 0,011 | –28,6 [–40,4; –16,7] < 0,001 |
| Reaktionen an der Einstichstelle | 1 (1,6) | 1 (1,8) | 0,89 [0,05; 14,52] 0,933 | 0,89 [0,06; 13,88] 0,933 | –0,2 [–4,8; 4,4] 0,933 |
| PRES | 0 (0,0) | 0 (0,0) | — | — | 0,0 [—] — |
| Reproduktions-toxizität | 0 (0,0) | 2 (3,6) | n. e. | 0,18 [0,01; 3,63] 0,262 | –3,6 [–8,4; 1,3] 0,150 |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert |
| Relevante UE | | | | | |
| Bronchokonstriktion | 2 (3,2) | 0 (0,0) | n. e. | 4,45 [0,22; 90,83] 0,332 | 3,2 [-1,2; 7,5] 0,151 |
| Varicella-Zoster- Infektionen | 1 (1,6) | 0 (0,0) | n. e. | 2,67 [0,11; 64,29] 0,545 | 1,6 [-1,5; 4,7] 0,313 |
| n. e.: nicht schätzbar Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-15 | | | | | |

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt relevante UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert |
| Relevante UE | | | | | |
| Bradykardie/AV- Überleitungs- störungen | 2 (3,7) | 0 (0,0) | n. e. | 5,18 [0,25; 105,52] 0,285 | 3,7 [-1,3; 8,7] 0,150 |
| Infektionen | 30 (55,6) | 32 (57,1) | 0,94 [0,44; 1,99] 0,867 | 0,97 [0,70; 1,35] 0,867 | -1,6 [-20,1; 17,0] 0,867 |
| Hypertonie | 4 (7,4) | 0 (0,0) | n. e. | 9,33 [0,51; 169,21] 0,131 | 7,4 [0,4; 14,4] 0,038 |
| Lebererkrankung | 6 (11,1) | 2 (3,6) | 3,38 [0,65;17,52] 0,148 | 3,11 [0,66; 14,75] 0,153 | 7,5 [-2,1; 17,2] 0,127 |
| Lymphopenie | 2 (3,7) | 0 (0,0) | n. e. | 5,18 [0,25;105,52] 0,285 | 3,7 [-1,3; 8,7] 0,150 |
| Leukopenie | 2 (3,7) | 0 (0,0) | n. e. | 5,18 [0,25; 105,52] 0,285 | 3,7 [-1,3; 8,7] 0,150 |
| Makulaödem | 2 (3,7) | 0 (0,0) | n. e. | 5,18 [0,25;105,52] 0,285 | 3,7 [-1,3; 8,7] 0,150 |
| Malignitäten | 2 (3,7) | 1 (1,8) | 2,12 [0,19;24,03] 0,546 | 2,07 [0,19; 22,21] 0,547 | 1,9 [-4,2; 8,0] 0,539 |
| QT-Intervall- verlängerung | 1 (1,9) | 0 (0,0) | n. e. | 3,11 [0,13; 74,70] 0,484 | 1,9 [-1,7; 5,4] 0,313 |
| Grippeähnliche Symptome | 0 (0,0) | 16 (28,6) | n. e. | 0,03 [0,00; 0,51] 0,015 | -28,6 [-40,4;-16,7] < 0,001 |
| Reaktionen an der Einstichstelle | 1 (1,9) | 1 (1,8) | 1,04 [0,06;17,02] 0,979 | 1,04 [0,07; 16,17] 0,979 | 0,1 [-4,9; 5,1] 0,979 |
| PRES | 0 (0,0) | 0 (0,0) | — | — | 0,0 [—] — |
| Reproduktions- toxizität | 0 (0,0) | 2 (3,6) | n. e. | 0,21 [0,01; 4,22] 0,306 | -3,6 [-8,4; 1,3] 0,150 |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert |
| Relevante UE | | | | | |
| Bronchokonstriktion | 2 (3,7) | 0 (0,0) | n. e. | 5,18 [0,25; 105,52] 0,285 | 3,7 [-1,3; 8,7] 0,150 |
| Varicella-Zoster- Infektionen | 1 (1,9) | 0 (0,0) | n. e. | 3,11 [0,13; 74,70] 0,484 | 1,9 [-1,7; 5,4] 0,313 |
| n. e.: nicht schätzbar Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-15 | | | | | |

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.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da für die Studie insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunktes keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

Supportiv werden in Abschnitt 4.3.2.3 weitere Ergebnisse zur kardiovaskulären Sicherheit von Fingolimod aus nicht vergleichenden Studien präsentiert. Diese Ergebnisse dienen der Darstellung der kardiovaskulären Überwachung von Fingolimod, wie sie in den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Fingolimod vom 29.03.2012 (2) durch den G-BA gefordert wurde, und gehen nicht in die Herleitung des Zusatznutzens ein.

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.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---|
| TRANSFORMS | <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Fragebögen EQ-5D, PRIMUS (Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis) und mFIS (Modified Fatigue Impact Scale) erhoben. Die Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D, PRIMUS, mFIS) waren vom Patienten selbständig zu Studienbeginn, zu Monat 6 und zu Monat 12 (Studienende) jeweils vor den anderen an dieser Visite stattfindenden Untersuchungen auszufüllen.</p> <p>Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur präferenzbasierten Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (21). Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen: EQ-5D Descriptive System und EQ-5D Visual Analogue Scale (VAS). Das EQ-5D Descriptive System umfasst 5 Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität; Für-sich-selbst-sorgen; allgemeine Tätigkeiten; Schmerzen/körperliche Beschwerden; Angst/Niedergeschlagenheit. Die Dimensionen weisen jeweils drei Antwortmöglichkeiten (keine, mäßige und extreme Probleme) auf. Insgesamt lassen sich 243 Gesundheitszustände durch Kombination der Antwortmöglichkeiten über die 5 Dimensionen abbilden. Die Gesundheitszustände wurden von einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe nach dem Time-trade-off-Ansatz präferenzbasiert bewertet (unter Verwendung des EQ-5D Value-Sets für Großbritannien) und in einen Lebensqualitätsindex zwischen 0 und 1 transformiert (Tod = 0, bestmöglicher Gesundheitszustand = 1), einige Gesundheitszustände können auch Werte von kleiner als 0 annehmen, d.h. sie werden aus Sicht des Patienten als schlimmer als der Tod bewertet. Nach Walters (2005) liegt eine klinisch bedeutsame Verbesserung bei einer Verbesserung um durchschnittlich 0,074 Punkte im Indexwert vor (22) Im zweiten Teil des EQ-5D schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (VAS) zwischen 0 (schlechtestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) und 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand). Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des eigenen momentanen Gesundheitszustands unabhängig von den Antworten auf den fünf Dimensionen des Fragebogens.</p> <p>Im Studienbericht analysiert und berichtet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Kennwerte für Utility-Werte; Vergleich der Behandlungsgruppen mithilfe des Wilcoxon-Rangsummentests und einer ANCOVA zu Monat 6 und Monat 12. • Deskriptive Kennwerte für VAS; Vergleich der Behandlungsgruppen mittels ANCOVA zu Monat 6 und Monat 12. <p>Im Dossier wurde die mittlere Veränderung im Index- und im VAS-Wert des EQ-5D zu Monat 12 mittels ANCOVA analysiert und berichtet.</p> <p>Der PRIMUS (Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis) ist ein krankheitsspezifischer, validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit MS (23-25). Der PRIMUS umfasst 2 unabhängige Skalen, die die Lebensqualität des Patienten insgesamt sowie die Fähigkeit des Patienten, typische Aktivitäten des Alltags zu bewältigen, erfassen. Die QoL-Skala umfasst 22 Items, die einen Gesamtpunktwert von 0 bis 22 ergeben können (höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an). Die Activity-Skala umfasst 30 Items, die einen Gesamtpunktwert von 0 bis 30 ergeben können (höhere Werte zeigen eine stärkere Einschränkung der Alltagsaktivitäten an). Nach Twiss (2010) sind klinisch bedeutsame Veränderungen im PRIMUS QoL von 1,0 bis 2,2 Punkten und im PRIMUS Activities von 1,2 bis 2,3 Punkten anzunehmen (25). Der PRIMUS wurde im Rahmen der Studie nur in den Ländern erhoben, für die eine validierte Übersetzung verfügbar war (Australien,</p> |

Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und Vereinigte Staaten). PRIMUS wurde zu Studienbeginn (Visite 2), zu Monat 6 (Visite 8) und zu Monat 12 (Visite 10, Studienende) erhoben.

Im Studienbericht analysiert und berichtet wurde:

- Deskriptive Kennwerte der QoL- und der Activities-Werte; Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Wilcoxon-Rangsummentest zu Monat 6 und Monat 12

Im Dossier wurde die mittlere Veränderung im QoL- und im Activities-Wert des PRIMUS zu Monat 12 mittels ANCOVA analysiert und berichtet.

Fatigue ist eines der am häufigsten mit MS assoziierten Symptome. Im Rahmen der Studie wurden die Fatigue-Symptome mit Hilfe des **mFIS** (Modified Fatigue Impact Scale), einer Version der Fatigue Impact Scale, bewertet (26, 27). Der mFIS umfasst 39 Items, die den Einfluss der Fatigue auf die kognitiven, physischen und psychosozialen Funktionen des Patienten beschreibt. Jedes Item hat 5 Antwortmöglichkeiten von „nie“ bis „fast immer“, die Auswertung erfolgt mit 0 bis 4 Punkten, sodass eine Gesamtpunktzahl von maximal 84 Punkten möglich ist. Eine höhere Punktzahl ist ein Hinweis auf einen stärkeren Einfluss von Fatigue auf die Aktivitäten des Patienten. Die Antworten werden in eine unidimensionale Skala umgerechnet. Für den mFIS wurde bisher keine Definition einer klinisch relevanten Verbesserung publiziert.

Der mFIS wurde im Rahmen der Studie in ausgewählten Ländern (Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und Vereinigte Staaten) zu Studienbeginn (Visite 2), zu Monat 6 (Visite 8) und zu Monat 12 (Visite 10, Studienende) erhoben.

Im Studienbericht analysiert und berichtet wurde:

- Deskriptive Kennwerte; Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Wilcoxon-Rangsummentest zu Monat 6 und Monat 12

Im Dossier wurde die mittlere Veränderung im mFIS-Punktwert zu Monat 12 mittels ANCOVA analysiert und berichtet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität 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 |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| TRANSFORMS | niedrig | ja | ja | ja | nein | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand EQ-5D, PRIMUS und mFIS) als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber (Patienten) verblindet waren, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde und keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte vorliegen. Im Studienprotokoll war geplant, den PRIMUS QoL, PRIMUS Activities und mFIS nur in den 8 (von 18 Ländern, entspricht 121 von 172 Zentren) zu erheben, für die eine validierte Fassung in der Landessprache vorlag. Somit wurden für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben. Der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten bei der Auswertung beträgt in den beiden relevanten Subpopulationen jeweils weniger als 20 % und die Behandlungsarme unterscheiden sich im Nichtberücksichtigungsanteil um weniger als 15 Prozentpunkte. Deshalb ist für diese Variablen kein erhöhtes Verzerrungspotenzial gegeben.

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr: Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a hinsichtlich der mittleren Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D, PRIMUS QoL und Activities, mFIS).
- Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr: Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a hinsichtlich der mittleren Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D, PRIMUS QoL und Activities, mFIS).

4.3.1.3.1.6.1 Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr

EQ-5D

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, waren die mittleren Veränderungen im Indexwert und der VAS des EQ-5D zu Monat 12 unter Fingolimod und IFN-beta 1a nicht statistisch signifikant verschieden (Tabelle 4-54). Die Ergebnisse für den Indexwert des EQ-5D werden durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt (Tabelle 4-55). In der Sensitivitätsanalyse verschlechterte sich jedoch die mittlere VAS unter Fingolimod, verglichen mit einer Verbesserung unter IFN-beta 1a. Auffallend ist jedoch, dass die Veränderungen im Indexwert unter beiden Behandlungen ähnlich ausgeprägt sind, während die Veränderungen in der VAS entgegengesetzt gerichtet sind. Dies scheint durch die Ergebnisse eines Patienten aus dem IFN-Arm hervorgerufen zu werden, der inkonsistente Werte berichtet: Zu Studienbeginn

ergab sich ein Indexwert von 0,848 und bei Ende der Studie von -0,074; also eine Verschlechterung der Lebensqualität in den 5 Domänen, aus denen sich der Indexwert herleitet. Demgegenüber berichtet dieser Patient gegenläufige VAS-Werte von 8 zu Studienbeginn und 70 zu Studienende; also eine Verbesserung der Lebensqualität. Schließt man diesen Patienten von der Sensitivitätsanalyse aus, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied mehr in den Veränderungen der VAS (Tabelle 4-55).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| n | 121 | 19 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,78 (0,019) | 0,80 (0,039) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,02 (0,024) | -0,02 (0,044) | 0,04 [-0,04; 0,13] | 0,311 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| n | 121 | 19 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 75,65 (1,429) | 75,16 (4,953) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 3,67 (1,508) | 6,95 (2,757) | -3,28 [-8,74; 2,18] | 0,236 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-10 und A-II-11 | | | | |

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| n | 16 | 19 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,78 (0,061) | 0,80 (0,039) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,05 (0,057) | -0,06 (0,047) | 0,02 [-0,13; 0,16] | 0,812 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| n | 16 | 19 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 73,81 (4,783) | 75,16 (4,953) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -2,66 (3,176) | 6,30 (2,643) | -8,96 [-17,2; -0,75] | 0,034 |
| EQ-5D-VAS – ohne Patient 0145-00004 (IFN-Arm) | | | | |
| n | 16 | 18 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 73,81 (4,783) | 78,89 (3,443) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -2,23 (2,730) | 3,60 (2,339) | -5,83 [-13,1; 1,42] | 0,108 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-10, A-I-11 und A-I-11-E | | | | |

PRIMUS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, waren die mittleren Veränderungen im PRIMUS QoL und PRIMUS Activities unter Fingolimod und IFN-beta 1a nicht statistisch signifikant verschieden (Tabelle 4-56). Unter beiden Behandlungen verbesserten sich die beiden PRIMUS-Skalen. Die Sensitivitätsanalyse ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen in den mittleren Veränderungen der beiden Skalen (Tabelle 4-57).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| n | 85 | 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,18 (0,538) | 3,36 (0,560) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,91 (0,546) | -1,08 (1,068) | 0,17 [-1,91; 2,25] | 0,871 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| n | 84 | 10 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 3,45 (0,435) | 2,10 (0,781) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,11 (0,608) | -0,77 (1,182) | 0,66 [-1,64; 2,95] | 0,571 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-12 und A-II-13 | | | | |

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| n | 12 | 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,77 (1,682) | 3,36 (0,560) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,05 (1,107) | -0,79 (1,069) | 0,84 [-1,20; 2,88] | 0,328 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| n | 12 | 10 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,14 (1,173) | 2,10 (0,781) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 2,16 (0,493) | 0,91 (0,498) | 1,25 [-0,29; 2,78] | 0,100 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-12 und A-I-13 | | | | |

mFIS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, war die mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 unter Fingolimod nicht statistisch signifikant von der unter IFN-beta 1a verschieden (Tabelle 4-58). Unter beiden Behandlungen verbesserte sich die krankheitsbedingte Fatigue der Patienten. Die Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-59) erbrachte im Wesentlichen keine hiervon abweichenden Ergebnisse. Die beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich auch in der Sensitivitätsanalyse nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| n | 86 | 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 20,21 (1,704) | 16,23 (3,885) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -2,65 (1,692) | -2,66 (3,338) | 0,01 [-6,46; 6,48] | 0,998 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-14 | | | | |

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| n | 12 | 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 22,42 (5,533) | 16,23 (3,885) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 2,54 (4,586) | -0,25 (4,377) | 2,79 [-9,27;14,84] | 0,619 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-14 | | | | |

4.3.1.3.1.6.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

EQ-5D

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, waren die mittleren Veränderungen im Indexwert und der VAS des EQ-5D zwischen den Behandlungsarmen ähnlich und nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-60). Im Mittel verbesserten sich die VAS-

Werte in beiden Behandlungsgruppen. Der Indexwert blieb in beiden Behandlungsgruppen nahezu unverändert. Die Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-61) erbrachte keine davon abweichenden Ergebnisse.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| n | 56 | 44 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,77 (0,023) | 0,82 (0,027) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,03 (0,030) | 0,00 (0,035) | -0,03 [-0,10; 0,05] | 0,498 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| n | 57 | 44 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 76,30 (2,100) | 79,27 (1,846) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,46 (2,479) | 1,24 (2,805) | 0,23 [-5,56; 6,01] | 0,938 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-10 und B1-II-11 | | | | |

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| n | 49 | 44 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,77 (0,026) | 0,82 (0,027) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,02 (0,031) | 0,01 (0,035) | -0,03 [-0,11; 0,05] | 0,410 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| n | 50 | 44 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 77,44 (2,285) | 79,27 (1,846) | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,69 (2,452) | 1,32 (2,761) | 0,37 [-5,46; 6,20] | 0,899 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-10 und B1-I-11 | | | | |

PRIMUS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, waren die mittleren Veränderungen im PRIMUS QoL und PRIMUS Activities zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-62). Die Sensitivitätsanalyse erbrachte keine hiervon abweichenden Ergebnisse (Tabelle 4-63).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| n | 42 | 32 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,05 (0,798) | 4,75 (0,630) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,03 (0,584) | 0,45 (0,745) | -0,42 [-1,96; 1,12] | 0,586 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| n | 44 | 32 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,02 (0,976) | 3,38 (0,638) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,64 (0,838) | -0,06 (1,077) | -0,58 [-2,78; 1,63] | 0,604 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-12 und B1-II-13 | | | | |

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| n | 35 | 32 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,06 (0,918) | 4,75 (0,630) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,19 (0,618) | 0,38 (0,762) | -0,57 [-2,13; 0,98] | 0,464 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| n | 37 | 32 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 3,24 (0,891) | 3,38 (0,638) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,32 (0,857) | 0,42 (1,070) | -0,74 [-2,90; 1,41] | 0,493 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-12 und B1-I-13 | | | | |

mFIS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, waren die mittleren Veränderungen im mFIS unter Fingolimod und IFN-beta 1a nicht statistisch signifikant verschieden (Tabelle 4-64). Unter beiden Behandlungen verbesserte sich die krankheitsbedingte Fatigue tendenziell. Die Sensitivitätsanalyse erbrachte keine hiervon abweichenden Ergebnisse (Tabelle 4-65).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| n | 44 | 32 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 21,48 (2,309) | 21,31 (2,292) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,12 (2,360) | -0,15 (3,010) | 0,03 [-6,12; 6,18] | 0,993 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-14 | | | | |

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS - Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| n | 37 | 32 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 20,30 (2,527) | 21,31 (2,292) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,83 (2,573) | -1,13 (3,179) | -0,70 [-7,11; 5,71] | 0,827 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-14 | | | | |

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.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Für das Dossier wurden alle Endpunkte in post hoc definierten Subgruppen analysiert und dargestellt. Einzige Ausnahme bilden die Merkmale der aufgetretenen Krankheitsschübe (Schweregrad, Steroidgebrauch, Hospitalisierung), auf deren Darstellung in den Subgruppen verzichtet wurde, da diese Merkmale schubbezogen und nicht patientenbezogen dargestellt wurden.

Die Subgruppen wurden wie folgt definiert:

- Alter (≤ 37 Jahre oder > 37 Jahre)
Der Trennpunkt für die Alterskategorien wurde analog zu den Subgruppenanalysen im Studienbericht gewählt und entspricht dem medianen Alter der Studienpopulation.
- Geschlecht (männlich oder weiblich)
- Krankheitsschwere (EDSS-Wert bei Studienbeginn $\leq 3,5$ oder $> 3,5$)
Oberhalb eines EDSS von 3,5 (also ab Werten 4,0 oder höher) liegt eine Einschränkung der Gehfähigkeit vor, Werte bis einschließlich 3,5 bedeuten noch keine Einschränkung der Gehfähigkeit.

- Zentrum- und Ländereffekte

Aus der Vielzahl der Kombinationen aus Subgruppen und Endpunkte ergeben sich multiple statistische Tests. Trotz der Multiplizität wurden alle statistischen Tests ohne Adjustierung des Signifikanzniveaus durchgeführt. Die Aussagekraft der durchgeführten Subgruppenanalysen kann insbesondere durch die kleinen Fallzahlen in den Subgruppen in Verbindung mit einer geringen Zahl an Ereignissen zusätzlich limitiert sein.

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT

Da in der TRANSFORMS-Studie weder unter Therapie mit Fingolimod 0,5 mg noch unter IFN-beta 1a Todesfälle auftraten, wurden keine Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt durchgeführt.

4.3.1.3.2.2 Krankheitsschübe – RCT

4.3.1.3.2.2.1 Krankheitsschübe nach Alter – RCT

4.3.1.3.2.2.1.1 Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr

Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe nach Alter

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-66). Bei jüngeren Patienten (\leq 37 Jahre) wird die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe unter Fingolimod im Vergleich zu IFN-beta 1a signifikant gesenkt. Bei älteren Patienten ($>$ 37 Jahre) ist die Senkung der jährlichen Rate unter Fingolimod nicht statistisch signifikant.

In der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe keinen Hinweis mehr auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-67).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Rate Ratio ^a [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^b | | | | 0,092 |
| \leq 37 Jahre | n = 67 | n = 15 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,18 [0,10;0,33] | 0,70 [0,35;1,40] | 0,26 [0,11; 0,64] | 0,003 |
| > 37 Jahre | n = 73 | n = 10 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,28 [0,18;0,45] | 0,30 [0,09;0,99] | 0,94 [0,26; 3,37] | 0,930 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | |
| b: Aus Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-16 | | | | |

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Rate Ratio ^a [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^b | | | | 0,300 |
| \leq 37 Jahre | n = 8 | n = 15 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,58 [0,23;1,47] | 0,62 [0,31;1,24] | 0,93 [0,30; 2,87] | 0,902 |
| > 37 Jahre | n = 9 | n = 10 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,76 [0,32;1,81] | 0,32 [0,10;1,01] | 2,39 [0,57;10,08] | 0,235 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | |
| b: Aus Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-16 | | | | |

Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 nach Alter

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-68). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-69).

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,216 |
| ≤ 37 Jahre | n = 67 | n = 15 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 86,57 (4,17) | 60,00 (12,65) | 0,53 [0,14; 1,94] | 0,337 |
| > 37 Jahre | n = 73 | n = 10 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 74,65 (5,17) | 77,78 (13,86) | 0,89 [0,26; 3,02] | 0,850 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$. Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-17 | | | | |

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,325 |
| ≤ 37 Jahre | n = 8 | n = 15 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 62,50 (17,12) | 60,00 (12,65) | 1,58 [0,32; 7,86] | 0,579 |
| > 37 Jahre | n = 9 | n = 10 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 44,44 (16,56) | 77,78 (13,86) | 3,08 [0,72; 13,26] | 0,131 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-17 | | | | |

4.3.1.3.2.1.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe nach Alter

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-70). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-71).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Rate Ratio ^a [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^b | | | | 0,401 |
| ≤ 37 Jahre | 33 | 29 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,23 [0,10; 0,50] | 0,74 [0,43; 1,25] | 0,31 [0,12; 0,80] | 0,016 |
| > 37 Jahre | 30 | 27 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,26 [0,12; 0,56] | 0,47 [0,24; 0,89] | 0,56 [0,21; 1,48] | 0,242 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | |
| b: Aus Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-16 | | | | |

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Rate Ratio ^a [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^b | | | | 0,661 |
| ≤ 37 Jahre | n = 31 | n = 29 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,25 [0,11;0,55] | 0,73 [0,42;1,26] | 0,34 [0,13; 0,89] | 0,029 |
| > 37 Jahre | n = 23 | n = 27 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,21 [0,08;0,55] | 0,45 [0,23;0,89] | 0,47 [0,15; 1,45] | 0,188 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | |
| b: Aus Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-16 | | | | |

Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 nach Alter

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-72). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-73).

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,655 |
| ≤ 37 Jahre | n = 33 | n = 29 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 81,82 (6,71) | 64,08 (9,14) | 0,52 [0,18; 1,48] | 0,223 |
| > 37 Jahre | n = 30 | n = 27 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 72,50 (8,28) | 63,28 (9,86) | 0,64 [0,24; 1,71] | 0,376 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-17 | | | | |

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,965 |
| ≤ 37 Jahre | n = 31 | n = 29 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 80,65 (7,10) | 64,08 (9,14) | 0,58 [0,20; 1,65] | 0,308 |
| > 37 Jahre | n = 23 | n = 27 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 77,27 (8,93) | 63,28 (9,86) | 0,50 [0,16; 1,52] | 0,220 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-17 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.2.2 Krankheitsschübe nach Geschlecht – RCT

4.3.1.3.2.2.2.1 Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr

Jährliche Rate an bestätigten Krankheitsschüben nach Geschlecht

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-74). Fingolimod führte

bei weiblichen Patienten zu einer signifikanten Senkung der jährlichen Rate bestätigter Krankheitsschübe im Vergleich zu IFN-beta 1a. Bei männlichen Patienten unterschieden sich die beiden Behandlungsarme nicht statistisch signifikant.

In der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-75).

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Rate Ratio ^a [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^b | | | | 0,093 |
| männlich | n = 41 | n = 9 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,29 [0,16; 0,53] | 0,24 [0,06; 1,00] | 1,24 [0,26; 5,88] | 0,791 |
| weiblich | n = 99 | n = 16 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,21 [0,14; 0,33] | 0,70 [0,36; 1,35] | 0,30 [0,14; 0,67] | 0,003 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | |
| b: Aus Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-29 | | | | |

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Rate Ratio ^a [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^b | | | | 0,319 |
| männlich | n = 7 | n = 9 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,63 [0,23;1,73] | 0,22 [0,06;0,91] | 2,81 [0,50;15,88] | 0,243 |
| weiblich | n = 10 | n = 16 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,69 [0,32;1,49] | 0,66 [0,35;1,23] | 1,05 [0,39; 2,83] | 0,923 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | |
| b: Aus Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-29 | | | | |

Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 nach Geschlecht

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-76). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-77).

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,210 |
| männlich | 41 | 9 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 75,39 (6,76) | 75,00 (15,31) | 0,55 [0,21; 1,45] | 0,226 |
| weiblich | 99 | 16 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 82,57 (3,84) | 62,50 (12,10) | 0,38 [0,16; 0,91] | 0,030 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-30 | | | | |

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,640 |
| männlich | n = 7 | n = 9 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 57,14 (18,70) | 75,00 (15,31) | 1,30 [0,33; 5,18] | 0,708 |
| weiblich | n = 10 | n = 16 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 50,00 (15,81) | 62,50 (12,10) | 1,59 [0,48; 5,31] | 0,450 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-30 | | | | |

4.3.1.3.2.2.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe nach Geschlecht

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-78). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-79).

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Rate Ratio ^a [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^b | | | | 0,354 |
| männlich | n = 19 | n = 17 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,36 [0,16; 0,84] | 0,58 [0,27; 1,26] | 0,62 [0,20; 1,94] | 0,415 |
| weiblich | n = 44 | n = 39 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,20 [0,10; 0,40] | 0,62 [0,38; 1,00] | 0,32 [0,14; 0,75] | 0,009 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | |
| b: Aus Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-29 | | | | |

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Rate Ratio ^a [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^b | | | | 0,419 |
| männlich | n = 15 | n = 17 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,35 [0,13;0,95] | 0,57 [0,26;1,27] | 0,61 [0,17; 2,17] | 0,443 |
| weiblich | n = 39 | n = 39 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,19 [0,09;0,41] | 0,61 [0,37;1,00] | 0,32 [0,13; 0,79] | 0,013 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | |
| b: Aus Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-29 | | | | |

Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 nach Geschlecht

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-80). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-81).

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,234 |
| männlich | n = 19 | n = 17 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 68,42 (10,66) | 65,52 (12,74) | 0,80 [0,30; 2,08] | 0,643 |
| weiblich | n = 44 | n = 39 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 81,59 (5,88) | 63,16 (7,85) | 0,40 [0,17; 0,98] | 0,044 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$. Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-30 | | | | |

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,363 |
| männlich | n = 15 | n = 17 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 73,33 (11,42) | 65,52 (12,74) | 0,68 [0,22; 2,07] | 0,497 |
| weiblich | n = 39 | n = 39 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 81,83 (6,22) | 63,16 (7,85) | 0,40 [0,16; 1,01] | 0,054 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-30 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.2.3 Krankheitsschübe nach Krankheitsschwere – RCT

4.3.1.3.2.2.3.1 Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr

Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe nach Krankheitsschwere

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-82). Auch in der

Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-83).

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|---|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Rate Ratio ^a [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^b | | | | 0,296 |
| EDSS $\leq 3,5$ | 111 | 21 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,19 [0,12; 0,30] | 0,54 [0,28; 1,03] | 0,35 [0,16; 0,77] | 0,008 |
| EDSS $> 3,5$ | 29 | 4 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,42 [0,23; 0,77] | 0,47 [0,11; 2,13] | 0,88 [0,17; 4,45] | 0,879 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | |
| b: Aus Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-42 | | | | |

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Rate Ratio ^a [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^b | | | | 0,905 |
| EDSS $\leq 3,5$ | n = 12 | n = 21 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,65 [0,31;1,37] | 0,54 [0,29;1,01] | 1,20 [0,46; 3,18] | 0,709 |
| EDSS $> 3,5$ | n = 5 | n = 4 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,65 [0,19;2,18] | 0,48 [0,11;2,05] | 1,37 [0,21; 9,14] | 0,745 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | |
| b: Aus Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-42 | | | | |

Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 nach Krankheitsschwere

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-84). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-85).

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,754 |
| EDSS $\leq 3,5$ | 111 | 21 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 83,53 (3,55) | 65,55 (10,58) | 0,34 [0,08; 1,45] | 0,144 |
| EDSS $> 3,5$ | 29 | 4 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 68,79 (8,64) | 75,00 (21,65) | 0,65 [0,14; 3,02] | 0,584 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| b: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-43 | | | | |

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,600 |
| EDSS \leq 3,5 | n = 12 | n = 21 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 50,00 (14,43) | 65,55 (10,58) | 1,26 [0,25; 6,23] | 0,781 |
| EDSS > 3,5 | n = 5 | n = 4 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 60,00 (21,91) | 75,00 (21,65) | 1,04 [0,15; 7,39] | 0,969 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| b: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-43 | | | | |

4.3.1.3.2.3.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe nach Krankheitsschwere

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-86). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-87).

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Rate Ratio ^a [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^b | | | | 0,743 |
| EDSS ≤ 3,5 | 49 | 47 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,23 [0,12; 0,43] | 0,59 [0,37; 0,93] | 0,39 [0,18; 0,85] | 0,018 |
| EDSS > 3,5 | 14 | 9 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,36 [0,13; 0,96] | 0,70 [0,24; 2,05] | 0,51 [0,12; 2,21] | 0,368 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | |
| b: Aus Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-42 | | | | |

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Rate Ratio ^a [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^b | | | | 0,781 |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 42 | n = 47 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,22 [0,11;0,45] | 0,59 [0,37;0,94] | 0,37 [0,16; 0,87] | 0,023 |
| EDSS > 3,5 | n = 12 | n = 9 | | |
| Jährliche Schubrate [95 %-KI] | 0,33 [0,11;1,02] | 0,69 [0,23;2,11] | 0,48 [0,10; 2,32] | 0,360 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | |
| b: Aus Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-42 | | | | |

Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 nach Krankheitsschwere

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-88). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-89).

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,530 |
| EDSS ≤ 3,5 | 49 | 47 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 79,35 (5,82) | 62,70 (7,20) | 0,66 [0,14; 3,03] | 0,595 |
| EDSS > 3,5 | 14 | 9 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 71,43 (12,07) | 75,00 (15,31) | 0,94 [0,17; 5,11] | 0,938 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-43 | | | | |

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,601 |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 42 | n = 47 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 80,69 (6,14) | 62,70 (7,20) | 0,62 [0,13; 2,93] | 0,548 |
| EDSS > 3,5 | n = 12 | n = 9 | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 75,00 (12,50) | 75,00 (15,31) | 0,81 [0,14; 4,87] | 0,821 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-43 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.4 Krankheitsschübe nach Zentren und Ländern – RCT

4.3.1.3.2.4.1 Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr

Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe – Zentrums- und Ländereffekte

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-90). Auch in der

Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-91).

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Rate Ratio ^a [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest ^b – alle Zentren | | | | n. e. |
| Interaktionstest ^b – alle Länder | | | | n. e. |
| Interaktionstest ^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,559 |
| n. e. = nicht schätzbar n = Anzahl gültiger Beobachtungen a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Aus Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$. Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-55 und A-II-68 | | | | |

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|-------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Rate Ratio ^a [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest ^b – alle Zentren | | | | n. e. |
| Interaktionstest ^b – alle Länder | | | | n. e. |
| Interaktionstest ^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,928 |
| n. e. = nicht schätzbar n = Anzahl gültiger Beobachtungen a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Aus Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$. Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-55 und A-I-68 | | | | |

Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – Zentrums- und Ländereffekte

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-92). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-93).

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|--|---------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | | | | |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 | | | | |
| Interaktionstest^a – alle Zentren | | | | n. e. |
| Interaktionstest^a – alle Länder | | | | > 0,999 |
| Interaktionstest^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,457 |
| n. e. = nicht schätzbar n = Anzahl gültiger Beobachtungen a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$. Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-56 und A-II-69 | | | | |

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|---------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 | | | | |
| Interaktionstest ^a – alle Zentren | | | | n. e. |
| Interaktionstest ^a – alle Länder | | | | > 0,999 |
| Interaktionstest ^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,991 |
| n. e. = nicht schätzbar n = Anzahl gültiger Beobachtungen a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-56 und A-I-69 | | | | |

4.3.1.3.2.2.4.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe – Zentrums- und Ländereffekte

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-94). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-95).

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | | |
|---|---|--|---|---------------|
| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Rate Ratio^a [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^b – alle Zentren | | | | n. e. |
| Interaktionstest^b – alle Länder | | | | n. e. |
| Interaktionstest^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,784 |
| n. e. = nicht schätzbar n = Anzahl gültiger Beobachtungen a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Aus Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$. Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-55 und B1-II-68 | | | | |

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | | |
|---|---|--|---|---------------|
| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Rate Ratio^a [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest^b – alle Zentren | | | | n. e. |
| Interaktionstest^b – alle Länder | | | | n. e. |
| Interaktionstest^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,915 |
| n. e. = nicht schätzbar n = Anzahl gültiger Beobachtungen a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Aus Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$. Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-55 und B1-I-68 | | | | |

Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – Zentrums- und Ländereffekte

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil

schubfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-96). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-97).

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest ^a – alle Zentren | | | | n. e. |
| Interaktionstest ^a – alle Länder | | | | 0,998 |
| Interaktionstest ^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,937 |
| n. e. = nicht schätzbar n = Anzahl gültiger Beobachtungen a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-56 und B1-II-69 | | | | |

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Krankheitsschübe | | | | |
| Interaktionstest ^a – alle Zentren | | | | n. e. |
| Interaktionstest ^a – alle Länder | | | | 0,999 |
| Interaktionstest ^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,946 |
| n. e. = nicht schätzbar n = Anzahl gültiger Beobachtungen a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-56 und B1-I-69 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.3 Behinderungsprogression (EDSS) – RCT

4.3.1.3.2.3.1 Behinderungsprogression (EDSS) nach Alter – RCT

4.3.1.3.2.3.1.1 Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-98). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-99).

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,995 |
| \leq 37 Jahre | n = 67 | n = 15 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 94,03 (2,89) | 93,33 (6,44) | n. e. | 0,996 |
| > 37 Jahre | n = 73 | n = 10 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 94,28 (2,78) | 100,00 (—) | n. e. | 0,995 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-18 | | | | |

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|---------------------------------|---------------------------------|--|---------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = x) | IFN-beta 1a i. m. (N = x) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | > 0,999 |
| ≤ 37 Jahre | n = 8 | n = 15 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 87,50 (11,69) | 93,33 (6,44) | n. e. | > 0,999 |
| > 37 Jahre | n = 9 | n = 10 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 100,00 (—) | 100,00 (—) | n. e. | > 0,999 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen | | | | |
| n. e.: nicht schätzbar | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-18 | | | | |

4.3.1.3.2.3.1.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-100). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-101).

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,560 |
| ≤ 37 Jahre | 33 | 29 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 93,94 (4,15) | 96,55 (3,39) | 0,45 [0,07; 2,75] | 0,385 |
| > 37 Jahre | 30 | 27 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 93,10 (4,71) | 87,00 (7,04) | 0,67 [0,11; 4,24] | 0,670 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-18 | | | | |

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,387 |
| ≤ 37 Jahre | n = 31 | n = 29 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 93,55 (4,41) | 96,55 (3,39) | 0,51 [0,08; 3,18] | 0,475 |
| > 37 Jahre | n = 23 | n = 27 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 95,45 (4,44) | 87,00 (7,04) | 0,41 [0,04; 4,13] | 0,446 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-18 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.3.2 Behinderungsprogression (EDSS) nach Geschlecht – RCT

4.3.1.3.2.3.2.1 Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-102). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil progressionsfreier

Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-103).

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,994 |
| männlich | n = 41 | n = 9 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 95,12 (3,36) | 100,00 (—) | 0,76 [0,07; 8,50] | 0,827 |
| weiblich | n = 99 | n = 16 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 93,86 (2,43) | 93,75 (6,05) | 1,00 [0,12; 8,36] | 0,998 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-31 | | | | |

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|---------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | > 0,999 |
| männlich | 7 | 9 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 85,71 (13,23) | 100,00 (—) | n. e. | > 0,999 |
| weiblich | 10 | 16 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 100,00 (—) | 93,75 (6,05) | n. e. | > 0,999 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen | | | | |
| n. e.: nicht schätzbar | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-31 | | | | |

4.3.1.3.2.3.2.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-104). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-105).

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,553 |
| männlich | n = 19 | n = 17 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 89,47 (7,04) | 93,75 (6,05) | 1,40 [0,23; 8,39] | 0,711 |
| weiblich | n = 44 | n = 39 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 95,35 (3,21) | 91,87 (4,51) | 0,62 [0,10; 3,77] | 0,603 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-31 | | | | |

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,280 |
| männlich | n = 15 | n = 17 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 86,67 (8,78) | 93,75 (6,05) | 1,77 [0,30; 10,65] | 0,530 |
| weiblich | n = 39 | n = 39 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 97,37 (2,60) | 91,87 (4,51) | 0,33 [0,03; 3,22] | 0,340 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-31 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.3.3 Behinderungsprogression (EDSS) nach Krankheitsschwere – RCT

4.3.1.3.2.3.3.1 Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-106).

Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-107).

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,995 |
| EDSS $\leq 3,5$ | n = 111 | n = 21 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 93,59 (2,34) | 95,24 (4,65) | n. e. | 0,995 |
| EDSS $> 3,5$ | n = 29 | n = 4 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 96,55 (3,39) | 100,00 (—) | n. e. | 0,995 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-44 | | | | |

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|---------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | > 0,999 |
| EDSS \leq 3,5 | n = 12 | n = 21 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 91,67 (7,98) | 95,24 (4,65) | n. e. | 0,998 |
| EDSS > 3,5 | n = 5 | n = 4 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 100,00 (—) | 100,00 (—) | — | > 0,999 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-44 | | | | |

4.3.1.3.2.3.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-108). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-109).

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,992 |
| EDSS ≤ 3,5 | 49 | 47 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 91,62 (4,01) | 95,54 (3,09) | 0,27 [0,05; 1,49] | 0,134 |
| EDSS > 3,5 | 14 | 9 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 100,00 (—) | 68,57 (18,63) | n. e. | 0,992 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-44 | | | | |

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,993 |
| EDSS ≤ 3,5 | 42 | 47 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 92,68 (4,07) | 95,54 (3,09) | 0,25 [0,04; 1,51] | 0,131 |
| EDSS > 3,5 | 12 | 9 | | |
| Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) (%) | 100,00 (—) | 68,57 (18,63) | n. e. | 0,994 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-44 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.3.4 Behinderungsprogression (EDSS) nach Zentren und Ländern – RCT

4.3.1.3.2.3.4.1 Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-110). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil progressionsfreier Patienten zu

Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-111).

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--|---------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| Interaktionstest ^a – alle Zentren | | | | n. e. |
| Interaktionstest ^a – alle Länder | | | | > 0,999 |
| Interaktionstest ^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,994 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05; Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-57 und A-II-70 | | | | |

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|---------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| Interaktionstest ^a – alle Zentren | | | | n. e. |
| Interaktionstest ^a – alle Länder | | | | > 0,999 |
| Interaktionstest ^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | > 0,999 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05; Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-57 und A-I-70 | | | | |

4.3.1.3.2.3.4.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil

progressionsfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-112). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-113).

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|---------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| Interaktionstest ^a – alle Zentren | | | | n. e. |
| Interaktionstest ^a – alle Länder | | | | > 0,999 |
| Interaktionstest ^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,980 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-57 und B1-II-70 | | | | |

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|---------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS | | | | |
| Interaktionstest ^a – alle Zentren | | | | n. e. |
| Interaktionstest ^a – alle Länder | | | | > 0,999 |
| Interaktionstest ^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,762 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | |
| a: Aus Cox-Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-57 und B1-I-70 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.4 Schweregrad der Behinderung (MSFC) – RCT

4.3.1.3.2.4.1 Schweregrad der Behinderung (MSFC) nach Alter – RCT

4.3.1.3.2.4.1.1 Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstests für die mittleren Veränderungen in den Komponenten 9-HPT und PASAT-3 zu Monat 12 keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-114).

Für den MSFC-z und für die Komponente T25-FW (Funktion der unteren Extremitäten) ergaben die Interaktionstests einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten. Bei jüngeren Patienten (≤ 37 Jahre) war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Auch bei älteren Patienten (> 37 Jahre) war die Differenz nicht statistisch signifikant. Bei der Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW) war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen bei sowohl bei den jüngeren (≤ 37 Jahre) als auch bei den älteren (> 37 Jahre) Patienten nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| MSFC | | | | |
| MSFC-z | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,156 |
| \leq 37 Jahre | n = 62 | n = 12 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,07 (0,060) | 0,10 (0,108) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,04 (0,066) | -0,21 (0,127) | 0,25 [-0,02; 0,51] | 0,065 |
| > 37 Jahre | n = 64 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,07 (0,082) | 0,37 (0,205) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,06 (0,068) | 0,00 (0,163) | -0,06 [-0,39; 0,27] | 0,728 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,196 |
| \leq 37 Jahre | 62 | 12 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,25 (0,234) | 5,64 (0,418) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,32 (1,058) | 3,89 (2,040) | -4,21 [-8,44; 0,03] | 0,052 |
| > 37 Jahre | 65 | 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,50 (0,511) | 5,89 (0,662) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,04 (1,119) | 0,99 (2,444) | 0,05 [-4,83; 4,93] | 0,984 |
| 9-HPT | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,977 |
| \leq 37 Jahre | n = 62 | n = 12 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 20,99 (0,589) | 22,59 (1,444) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,00 (0,690) | -0,83 (1,263) | 0,83 [-1,77; 3,43] | 0,527 |
| > 37 Jahre | n = 65 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 23,04 (1,104) | 19,94 (1,885) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,46 (0,706) | -0,43 (1,539) | 0,89 [-2,19; 3,97] | 0,568 |
| PASAT-3 | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,865 |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| \leq 37 Jahre | n = 62 | n = 12 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 48,08 (1,502) | 53,00 (2,157) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,12 (1,057) | -0,53 (2,023) | 1,64 [-2,55; 5,84] | 0,439 |
| > 37 Jahre | n = 64 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 46,47 (1,546) | 49,75 (5,226) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,34 (1,090) | 0,25 (2,407) | 1,09 [-3,73; 5,91] | 0,656 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$. Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ | | | | |
| b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quellen: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-19, A-II-20, A-II-21 und A-II-22 | | | | |

In der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im MSFC-z, 9-HPT und PASAT-3 zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-115). Für die Komponente T25-FW (Funktion der unteren Extremitäten) ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten. In beiden Altersgruppen waren die Differenzen zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| MSFC | | | | |
| MSFC-z | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,256 |
| ≤ 37 Jahre | n = 8 | n = 12 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,28 (0,131) | 0,10 (0,108) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,08 (0,122) | -0,01 (0,109) | -0,07 [-0,42; 0,28] | 0,592 |
| > 37 Jahre | n = 8 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,24 (0,164) | 0,37 (0,205) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,01 (0,144) | -0,25 (0,124) | 0,26 [-0,22; 0,74] | 0,217 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,079 |
| ≤ 37 Jahre | n = 8 | n = 12 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,93 (0,503) | 5,64 (0,418) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 2,63 (2,177) | 0,52 (2,096) | 2,12 [-0,59; 4,83] | 0,090 |
| > 37 Jahre | n = 8 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,55 (0,400) | 5,89 (0,662) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,17 (2,282) | 2,23 (2,135) | -2,40 [-6,56; 1,76] | 0,172 |
| 9-HPT | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,257 |
| ≤ 37 Jahre | n = 8 | n = 12 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 20,55 (1,366) | 22,59 (1,444) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,16 (0,965) | -1,05 (0,804) | 2,20 [-0,47; 4,87] | 0,100 |
| > 37 Jahre | n = 8 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 20,33 (1,629) | 19,94 (1,885) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,02 (0,964) | 1,14 (0,939) | -0,13 [-2,83; 2,57] | 0,922 |
| PASAT-3 | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,648 |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| \leq 37 Jahre | n = 8 | n = 12 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 54,38 (1,752) | 53,00 (2,157) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -1,65 (2,009) | -1,09 (1,545) | -0,57 [-5,95; 4,82] | 0,828 |
| > 37 Jahre | n = 8 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 52,25 (2,512) | 49,75 (5,226) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,46 (1,954) | -0,84 (1,991) | 1,30 [-4,06; 6,66] | 0,617 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quellen: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-19, A-I-20, A-I-21 und A-I-22 | | | | |

4.3.1.3.2.4.1.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im PASAT-3 zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-116).

Für die mittlere Veränderung im T25-FW zu Monat 12 ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. In beiden Altersgruppen war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht statistisch signifikant.

Für die mittleren Veränderungen im 9-HPT und im MSFC-z ergaben die Interaktionstests jeweils einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Bei jüngeren Patienten (\leq 37 Jahre) waren die Differenzen zwischen den Behandlungsarmen für beide Variablen statistisch signifikant. Unter Fingolimod verbesserten sich der MSFC-z und der 9-HPT, während sie sich unter IFN-beta 1a verschlechterten. Bei älteren Patienten (> 37 Jahre) waren die Differenzen zwischen den Behandlungsarmen für beide Variablen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| MSFC | | | | |
| MSFC-z | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,042 |
| ≤ 37 Jahre | 31 | 25 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,06 (0,101) | 0,11 (0,083) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,12 (0,066) | -0,12 (0,069) | 0,25 [0,07; 0,42] | 0,007 |
| > 37 Jahre | 26 | 21 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,15 (0,091) | -0,14 (0,105) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,10 (0,068) | -0,09 (0,079) | -0,02 [-0,20; 0,16] | 0,855 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,072 |
| ≤ 37 Jahre | 31 | 25 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,68 (0,467) | 5,44 (0,464) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,64 (0,825) | 0,33 (0,854) | -0,97 [-3,17; 1,24] | 0,386 |
| > 37 Jahre | 26 | 21 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,80 (0,663) | 7,09 (0,738) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 2,10 (0,849) | 0,17 (0,997) | 1,93 [-0,32; 4,17] | 0,092 |
| 9-HPT | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,031 |
| ≤ 37 Jahre | 31 | 25 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 21,30 (1,048) | 21,22 (0,835) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -1,07 (0,617) | 1,11 (0,642) | -2,18 [-3,77; -0,58] | 0,008 |
| > 37 Jahre | 26 | 21 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 23,39 (0,933) | 23,42 (1,421) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,16 (0,638) | 0,78 (0,742) | 0,37 [-1,28; 2,02] | 0,653 |
| PASAT-3 | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,943 |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| ≤ 37 Jahre | 31 | 25 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 48,39 (1,955) | 50,68 (1,675) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,93 (1,240) | -0,58 (1,292) | 2,50 [-0,83; 5,83] | 0,139 |
| > 37 Jahre | 26 | 21 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 47,12 (1,984) | 48,14 (2,381) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,43 (1,267) | -1,24 (1,499) | 2,68 [-0,74; 6,09] | 0,123 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quellen: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-19, B1-II-20, B1-II-21 und B1-II-22 | | | | |

In der Sensitivitätsanalyse ergaben die Interaktionstests keine wesentlich von der primären Analyse abweichenden Ergebnisse (Tabelle 4-117). Der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im PASAT-3 (kognitive Funktion) zu Monat 12 ergab keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten. Die Interaktionstests für die mittleren Veränderungen im MSFC-z, T25-FW und 9-HPT ergaben Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten.

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| MSFC | | | | |
| MSFC-z | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,034 |
| ≤ 37 Jahre | n = 29 | n = 25 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,03 (0,105) | 0,11 (0,083) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,13 (0,067) | -0,13 (0,068) | 0,26 [0,08; 0,44] | 0,005 |
| > 37 Jahre | n = 21 | n = 21 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,16 (0,111) | -0,14 (0,105) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,12 (0,073) | -0,09 (0,079) | -0,03 [-0,22; 0,16] | 0,759 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,036 |
| ≤ 37 Jahre | n = 29 | n = 25 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,85 (0,484) | 5,44 (0,464) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,88 (0,874) | 0,43 (0,891) | -1,31 [-3,65; 1,03] | 0,269 |
| > 37 Jahre | n = 21 | n = 21 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,68 (0,690) | 7,09 (0,738) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 2,60 (0,954) | 0,19 (1,039) | 2,41 [-0,05; 4,87] | 0,054 |
| 9-HPT | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,032 |
| ≤ 37 Jahre | n = 29 | n = 25 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 21,59 (1,100) | 21,22 (0,835) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -1,03 (0,595) | 1,08 (0,609) | -2,11 [-3,73; -0,49] | 0,012 |
| > 37 Jahre | n = 21 | n = 21 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 23,57 (1,034) | 23,42 (1,421) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,35 (0,666) | 0,81 (0,717) | 0,54 [-1,18; 2,25] | 0,535 |
| PASAT-3 | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,969 |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| ≤ 37 Jahre | n = 29 | n = 25 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 47,86 (2,053) | 50,68 (1,675) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 2,13 (1,299) | -0,53 (1,330) | 2,66 [-0,86; 6,18] | 0,136 |
| > 37 Jahre | n = 21 | n = 21 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 47,00 (2,249) | 48,14 (2,381) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,55 (1,425) | -1,21 (1,547) | 2,76 [-0,95; 6,47] | 0,143 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quellen: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-19, B1-I-20, B1-I-21 und B1-I-22 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.4.2 Schweregrad der Behinderung (MSFC) nach Geschlecht – RCT

4.3.1.3.2.4.2.1 Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstest für die mittleren Veränderungen in den Komponenten T25-FW, 9-HPT und PASAT-3 zu Monat 12 keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-118). Für die mittlere Veränderung im MSFC-z ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten. In beiden Geschlechtern war die Differenz nicht statistisch signifikant. In der Sensitivitätsanalyse ergaben die Interaktionstests für die mittlere Veränderung im MSFC-z, T25-FW, 9-HPT und PASAT-3 zu Monat 12 keine Hinweise auf

eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-119).

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| MSFC | | | | |
| MSFC-z | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,141 |
| Männlich | 39 | 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,06 (0,075) | 0,26 (0,165) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,05 (0,082) | 0,03 (0,161) | -0,08 [-0,41; 0,25] | 0,639 |
| Weiblich | 87 | 12 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,02 (0,066) | 0,17 (0,136) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,01 (0,059) | -0,22 (0,126) | 0,24 [-0,02; 0,50] | 0,071 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,247 |
| Männlich | n = 39 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,48 (0,399) | 5,60 (0,757) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,51 (1,320) | 0,26 (2,594) | 0,25 [-5,11; 5,60] | 0,927 |
| Weiblich | n = 88 | n = 13 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,07 (0,379) | 5,82 (0,389) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,21 (0,945) | 3,91 (1,960) | -3,70 [-7,68; 0,29] | 0,069 |
| 9-HPT | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,796 |
| Männlich | n = 39 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 23,29 (1,369) | 21,63 (2,363) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,19 (0,858) | -1,09 (1,609) | 1,28 [-2,02; 4,58] | 0,443 |
| Weiblich | n = 88 | n = 13 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 21,48 (0,690) | 21,48 (1,324) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,22 (0,618) | -0,52 (1,208) | 0,74 [-1,70; 3,18] | 0,547 |
| PASAT-3 | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,669 |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Männlich | n = 39 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 50,15 (1,598) | 55,43 (1,660) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,04 (1,307) | 0,49 (2,551) | 0,55 [-4,70; 5,79] | 0,836 |
| Weiblich | n = 87 | n = 13 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 45,97 (1,368) | 49,69 (3,516) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,30 (0,944) | -0,66 (1,906) | 1,96 [-1,94; 5,87] | 0,321 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$. Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ | | | | |
| b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quellen: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-32, A-II-33, A-II-34 und A-II-35 | | | | |

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| MSFC | | | | |
| MSFC-z | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,993 |
| Männlich | n = 6 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,18 (0,170) | 0,26 (0,165) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,04 (0,194) | -0,10 (0,171) | 0,06 [-0,30; 0,42] | 0,690 |
| Weiblich | n = 10 | n = 12 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,31 (0,132) | 0,17 (0,136) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,05 (0,162) | -0,11 (0,133) | 0,06 [-0,43; 0,54] | 0,812 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,606 |
| Männlich | n = 6 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,42 (0,561) | 5,60 (0,757) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,47 (2,152) | -0,34 (2,110) | -0,13 [-1,66; 1,40] | 0,810 |
| Weiblich | n = 10 | n = 13 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,14 (0,407) | 5,82 (0,389) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 2,10 (2,166) | 1,64 (2,119) | 0,46 [-2,29; 3,21] | 0,643 |
| 9-HPT | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,862 |
| Männlich | n = 6 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 22,30 (1,928) | 21,63 (2,363) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,21 (1,223) | -0,09 (1,085) | 1,30 [-1,81; 4,40] | 0,391 |
| Weiblich | n = 10 | n = 13 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 19,33 (1,100) | 21,48 (1,324) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,87 (0,877) | -0,09 (0,720) | 0,96 [-1,39; 3,31] | 0,404 |
| PASAT-3 | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,717 |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Männlich | n = 6 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 54,50 (2,094) | 55,43 (1,660) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -1,55 (2,404) | -2,72 (2,118) | 1,17 [-4,94; 7,27] | 0,685 |
| Weiblich | n = 10 | n = 13 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 52,60 (2,104) | 49,69 (3,516) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,37 (1,731) | -0,19 (1,385) | -0,18 [-4,65; 4,29] | 0,933 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$. Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ | | | | |
| b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quellen: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-32, A-I-33, A-I-34 und A-I-35 | | | | |

4.3.1.3.2.4.2.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstests für die mittleren Veränderungen im MSFC-z, T25-FW, 9-HPT und PASAT-3 zu Monat 12 keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-120). Auch in der Sensitivitätsanalyse ergaben die Interaktionstests für die mittleren Veränderungen im MSFC-z, T25-FW, 9-HPT und PASAT-3 zu Monat 12 keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-121).

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| MSFC | | | | |
| MSFC-z | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,849 |
| Männlich | n = 16 | n = 13 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,04 (0,153) | -0,18 (0,106) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,02 (0,090) | -0,13 (0,100) | 0,14 [-0,11; 0,39] | 0,259 |
| Weiblich | n = 41 | n = 33 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,06 (0,078) | 0,07 (0,082) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,01 (0,060) | -0,11 (0,066) | 0,11 [-0,05; 0,27] | 0,160 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,931 |
| Männlich | n = 16 | n = 13 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,59 (0,716) | 7,48 (1,150) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,26 (1,107) | -0,79 (1,230) | 0,53 [-2,52; 3,57] | 0,732 |
| Weiblich | n = 41 | n = 33 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,42 (0,479) | 5,69 (0,380) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,00 (0,735) | 0,63 (0,803) | 0,37 [-1,57; 2,30] | 0,707 |
| 9-HPT | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,318 |
| Männlich | n = 16 | n = 13 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 22,40 (1,347) | 24,16 (1,089) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,88 (0,801) | 2,74 (0,889) | -1,86 [-4,05; 0,34] | 0,096 |
| Weiblich | n = 41 | n = 33 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 22,20 (0,860) | 21,47 (1,006) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,16 (0,529) | 0,36 (0,584) | -0,53 [-1,93; 0,87] | 0,458 |
| PASAT-3 | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,770 |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Männlich | n = 16 | n = 13 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 49,88 (2,875) | 49,54 (1,973) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,13 (1,646) | -2,03 (1,790) | 3,16 [-1,33; 7,65] | 0,165 |
| Weiblich | n = 41 | n = 33 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 47,00 (1,573) | 49,52 (1,828) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,92 (1,071) | -0,44 (1,186) | 2,36 [-0,49; 5,21] | 0,103 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quellen: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-32, B1-II-33, B1-II-34 und B1-II-35 | | | | |

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| MSFC | | | | |
| MSFC-z | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,673 |
| Männlich | n = 14 | n = 13 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,04 (0,165) | -0,18 (0,106) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,05 (0,096) | -0,12 (0,099) | 0,17 [-0,08; 0,43] | 0,181 |
| Weiblich | n = 36 | n = 33 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,09 (0,086) | 0,07 (0,082) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,01 (0,061) | -0,10 (0,066) | 0,11 [-0,05; 0,27] | 0,177 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,901 |
| Männlich | n = 14 | n = 13 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,80 (0,797) | 7,48 (1,150) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,58 (1,249) | -0,76 (1,287) | 0,18 [-3,16; 3,52] | 0,914 |
| Weiblich | n = 36 | n = 33 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,35 (0,471) | 5,69 (0,380) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,10 (0,794) | 0,67 (0,850) | 0,43 [-1,62; 2,48] | 0,676 |
| 9-HPT | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,345 |
| Männlich | n = 14 | n = 13 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 22,37 (1,461) | 24,16 (1,089) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,96 (0,797) | 2,66 (0,824) | -1,70 [-3,82; 0,42] | 0,114 |
| Weiblich | n = 36 | n = 33 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 22,45 (0,930) | 21,47 (1,006) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,18 (0,504) | 0,31 (0,542) | -0,49 [-1,80; 0,81] | 0,453 |
| PASAT-3 | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,750 |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Männlich | n = 14 | n = 13 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 50,07 (3,144) | 49,54 (1,973) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,38 (1,807) | -1,97 (1,836) | 3,35 [-1,47; 8,17] | 0,170 |
| Weiblich | n = 36 | n = 33 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 46,50 (1,697) | 49,52 (1,828) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 2,06 (1,133) | -0,36 (1,224) | 2,42 [-0,55; 5,40] | 0,109 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quellen: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-32, B1-I-33, B1-I-34 und B1-I-35 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.4.3 Schweregrad der Behinderung (MSFC) nach Krankheitsschwere – RCT

4.3.1.3.2.4.3.1 Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstests für die mittleren Veränderungen im MSFC-z und seinen Komponenten T25-FW, 9-HPT und PASAT-3 zu Monat 12 keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-122).

In der Sensitivitätsanalyse ergaben die Interaktionstests für die mittleren Veränderungen im MSFC-z, T25-FW und PASAT-3 zu Monat 12 keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-123). Für den 9-HPT ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Modifikation des

Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere. Bei Patienten mit EDSS $\leq 3,5$ war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. Bei Patienten mit EDSS $> 3,5$ war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| MSFC | | | | |
| MSFC-z | | | | |
| Interaktionstest^c | | | | 0,697 |
| EDSS $\leq 3,5$ | 99 | 16 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,12 (0,048) | 0,24 (0,110) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | 0,01 (0,061) | -0,12 (0,114) | 0,13 [-0,09; 0,36] | 0,233 |
| EDSS $> 3,5$ | 27 | 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,45 (0,129) | 0,02 (0,326) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | -0,06 (0,097) | -0,09 (0,251) | 0,02 [-0,51; 0,55] | 0,938 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| Interaktionstest^c | | | | 0,454 |
| EDSS $\leq 3,5$ | 100 | 17 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,19 (0,234) | 5,66 (0,409) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | -0,20 (0,971) | 2,66 (1,773) | -2,86 [-6,33; 0,61] | 0,106 |
| EDSS $> 3,5$ | 27 | 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 8,46 (0,904) | 6,22 (0,517) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | 1,95 (1,533) | 1,34 (4,031) | 0,61 [-7,79; 9,01] | 0,886 |
| 9-HPT | | | | |
| Interaktionstest^c | | | | 0,349 |
| EDSS $\leq 3,5$ | 100 | 16 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 20,14 (0,387) | 21,13 (1,305) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | 0,01 (0,649) | -1,44 (1,134) | 1,45 [-0,72; 3,62] | 0,189 |
| EDSS $> 3,5$ | 27 | 4 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 29,06 (2,180) | 23,14 (2,687) | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Mittlere Veränderung (SE) | 0,80 (1,004) | 1,76 (2,102) | -0,96 [-5,46; 3,54] | 0,672 |
| PASAT-3 | | | | |
| Interaktionstest^c | | | | 0,545 |
| EDSS \leq 3,5 | 99 | 16 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 48,12 (1,117) | 54,06 (1,935) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | 1,09 (0,970) | -0,88 (1,799) | 1,96 [-1,54; 5,46] | 0,269 |
| EDSS > 3,5 | 27 | 4 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 44,11 (2,876) | 42,25 (8,410) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | 1,46 (1,434) | 1,94 (3,365) | -0,48 [-7,60; 6,63] | 0,893 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quellen: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-45, A-II-46, A-II-47 und A-II-48 | | | | |

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| MSFC | | | | |
| MSFC-z | | | | |
| Interaktionstest^c | | | | 0,856 |
| EDSS \leq 3,5 | n = 12 | n = 16 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,33 (0,117) | 0,24 (0,110) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | -0,05 (0,126) | -0,11 (0,107) | 0,06 [-0,22; 0,35] | 0,615 |
| EDSS > 3,5 | n = 4 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,03 (0,181) | 0,02 (0,326) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | -0,07 (0,186) | -0,06 (0,295) | -0,01 [-0,76; 0,74] | 0,982 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Interaktionstest^c | | | | 0,991 |
| EDSS \leq 3,5 | n = 12 | n = 17 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,02 (0,382) | 5,66 (0,409) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | 2,05 (2,449) | 1,12 (2,355) | 0,93 [-2,22; 4,08] | 0,473 |
| EDSS > 3,5 | n = 4 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,91 (0,497) | 6,22 (0,517) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | 0,56 (2,814) | -0,46 (7,381) | 1,02 [-16,10; 18,14] | 0,900 |
| 9-HPT | | | | |
| Interaktionstest^c | | | | 0,088 |
| EDSS \leq 3,5 | n = 12 | n = 16 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 19,38 (0,998) | 21,13 (1,305) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | 1,17 (0,705) | -0,71 (0,593) | 1,87 [0,03; 3,71] | 0,046 |
| EDSS > 3,5 | n = 4 | n = 4 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 23,63 (2,378) | 23,14 (2,687) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | 0,62 (1,237) | 2,51 (1,310) | -1,89 [-5,72; 1,93] | 0,312 |
| PASAT-3 | | | | |
| Interaktionstest^c | | | | 0,629 |
| EDSS \leq 3,5 | n = 12 | n = 16 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 53,50 (1,861) | 54,06 (1,935) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | -0,68 (1,603) | -1,74 (1,313) | 1,06 [-3,11; 5,22] | 0,600 |
| EDSS > 3,5 | n = 4 | n = 4 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 52,75 (2,658) | 42,25 (8,410) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | 0,98 (2,766) | 2,22 (3,033) | -1,24 [-9,56; 7,09] | 0,757 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quellen: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-45, A-I-46, A-I-47 und A-I-48 | | | | |

4.3.1.3.2.4.3.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstests für die

mittleren Veränderungen im 9-HPT und PASAT-3 zu Monat 12 keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-124). Für die mittleren Veränderungen im MSFC-z und T25-FW ergaben die Interaktionstests Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten. Bei Patienten mit EDSS $\leq 3,5$ waren die Differenzen zwischen den Behandlungsarmen bei beiden Variablen statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit EDSS $> 3,5$ war die Differenzen zwischen den Behandlungsarmen für den MSFC-z statistisch signifikant, für den T25-FW jedoch nicht statistisch signifikant. In der Sensitivitätsanalyse ergaben sich keine neuen Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-125). Für den MSFC-z und die Komponenten 9-HPT und PASAT-3 ergaben sich keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere, für den T25-FW ergab sich analog zur primären Analyse ein Hinweis.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| MSFC | | | | |
| MSFC-z | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,184 |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 45 | n = 40 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,08 (0,071) | 0,09 (0,057) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,02 (0,058) | -0,07 (0,060) | 0,09 [-0,05; 0,24] | 0,197 |
| EDSS > 3,5 | n = 12 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,48 (0,141) | -0,61 (0,252) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,05 (0,103) | -0,38 (0,140) | 0,33 [0,01; 0,65] | 0,041 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,077 |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 45 | n = 40 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,81 (0,389) | 5,75 (0,432) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,59 (0,703) | -0,30 (0,735) | 0,89 [-0,87; 2,65] | 0,318 |
| EDSS > 3,5 | n = 12 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 7,61 (1,157) | 9,17 (1,109) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,24 (1,235) | 4,26 (1,719) | -3,01 [-6,93; 0,90] | 0,129 |
| 9-HPT | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,918 |
| EDSS ≤ 3,5 | 45 | 40 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 21,18 (0,759) | 21,09 (0,554) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,43 (0,547) | 0,77 (0,565) | -1,20 [-2,46; 0,06] | 0,062 |
| EDSS > 3,5 | 12 | 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 26,28 (1,407) | 29,83 (3,852) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,69 (0,959) | 2,71 (1,408) | -1,03 [-4,15; 2,10] | 0,516 |
| PASAT-3 | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,267 |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 45 | n = 40 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 49,38 (1,467) | 50,58 (1,318) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,59 (1,047) | -0,45 (1,098) | 2,04 [-0,57; 4,65] | 0,123 |
| EDSS > 3,5 | n = 12 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 41,92 (3,197) | 42,50 (6,015) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 2,29 (1,813) | -3,42 (2,553) | 5,72 [-0,24; 11,68] | 0,060 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quellen: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-45, B1-II-46, B1-II-47 und B1-II-48 | | | | |

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| MSFC | | | | |
| MSFC-z | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,252 |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 39 | n = 40 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,08 (0,078) | 0,09 (0,057) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,04 (0,059) | -0,06 (0,060) | 0,10 [-0,04; 0,25] | 0,152 |
| EDSS > 3,5 | n = 11 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,53 (0,144) | -0,61 (0,252) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,07 (0,106) | -0,38 (0,138) | 0,31 [-0,01; 0,63] | 0,056 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,109 |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 39 | n = 40 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,75 (0,358) | 5,75 (0,432) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,54 (0,770) | -0,33 (0,782) | 0,87 [-1,02; 2,76] | 0,363 |
| EDSS > 3,5 | n = 11 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 7,80 (1,249) | 9,17 (1,109) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,41 (1,366) | 4,33 (1,806) | -2,92 [-7,10; 1,25] | 0,167 |
| 9-HPT | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,799 |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 39 | n = 40 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 21,37 (0,830) | 21,09 (0,554) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,49 (0,513) | 0,70 (0,524) | -1,19 [-2,44; 0,07] | 0,063 |
| EDSS > 3,5 | n = 11 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 26,17 (1,536) | 29,83 (3,852) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,93 (0,908) | 2,71 (1,304) | -0,77 [-3,70; 2,16] | 0,600 |
| PASAT-3 | | | | |
| Interaktionstest^a | | | | 0,370 |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 39 | n = 40 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 49,54 (1,607) | 50,58 (1,318) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,88 (1,114) | -0,39 (1,140) | 2,27 [-0,49; 5,02] | 0,105 |
| EDSS > 3,5 | n = 11 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 40,27 (3,003) | 42,50 (6,015) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 2,02 (1,949) | -3,36 (2,600) | 5,37 [-0,83; 11,58] | 0,088 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quellen: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-45, B1-I-46, B1-I-47 und B1-I-48 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.4.4 Schweregrad der Behinderung (MSFC) nach Zentren und Ländern – RCT

4.3.1.3.2.4.4.1 Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstests für die mittleren Veränderungen in den Komponenten 9-HPT (Funktion der oberen Extremitäten) und PASAT-3 (kognitive Funktion) keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-126).

Für die mittlere Veränderung im MSFC-z zu Monat 12 ergab der Interaktionstest keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte, wenn die Interaktion „alle Zentren“ bzw. „Deutschland vs. andere Länder“ mit der Behandlungsgruppe untersucht wurde. Wurde die Interaktion „alle Länder“ mit der

Behandlungsgruppe untersucht, ergab der Interaktionstest einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts. Die äußerst geringen Fallzahlen in den einzelnen Ländern erlauben jedoch keine sinnvolle Interpretation. Vorrangig sollte daher der Effekt „Deutschland vs. andere Länder“ betrachtet werden, der keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts ergab.

Der Interaktionstest für die mittlere Veränderung in der Komponente T25-FW (Funktion der unteren Extremitäten) ergab keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Effekt „Deutschland vs. andere Länder“. Der Interaktionstest ergab einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte, wenn der Effekt „alle Zentren“ untersucht wurde. Aufgrund der Vielzahl der Zentren und der zu erwartenden äußerst kleinen Fallzahlen wird auf eine Darstellung und Interpretation auf der Ebene einzelner Zentren verzichtet. Der Interaktionstest mit dem Effekt „alle Länder“ ergab einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Ländereffekte. Die äußerst geringen Fallzahlen in den einzelnen Ländern erlauben jedoch ebenfalls keine sinnvolle Interpretation. Vorrangig sollte daher auch in diesem Fall der Effekt „Deutschland vs. andere Länder“ betrachtet werden, der keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts ergab.

In der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für die mittleren Veränderungen im MSFC-z und den Komponenten T25-FW und PASAT-3 zu Monat 12 keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-127). Der Interaktionstest für die mittlere Veränderung in der Komponente 9-HPT zu Monat 12 ergab in der Sensitivitätsanalyse einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Effekt „Deutschland vs. andere Länder“. In den deutschen Zentren war Differenz zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. In nicht-deutschen Zentren war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|---------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| MSFC-z | | | | |
| Interaktionstest ^a – alle Zentren | | | | 0,104 |
| Interaktionstest ^a – alle Länder | | | | 0,027 |
| Interaktionstest ^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,745 |
| Deutschland | n = 26 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,11 (0,117) | 0,58 (0,192) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,02 (0,073) | -0,07 (0,266) | 0,05 [-0,50; 0,59] | 0,866 |
| Südkorea | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,15 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,12 (0,373) | — | — | — |
| Tschechien | n = 1 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -1,83 (—) | -0,63 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,49 (0,390) | 0,06 (0,375) | 0,43 [-0,62; 1,49] | 0,420 |
| Großbritannien | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,46 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,19 (0,374) | — | — | — |
| Österreich | n = 10 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,13 (0,151) | 0,19 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,07 (0,118) | 0,05 (0,373) | 0,02 [-0,76; 0,79] | 0,964 |
| Griechenland | n = 3 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,24 (0,584) | 0,53 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,20 (0,216) | 0,42 (0,374) | -0,62 [-1,47; 0,23] | 0,152 |
| Belgien | n = 4 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,44 (0,172) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,04 (0,188) | — | — | — |
| Argentinien | n = 6 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,18 (0,218) | -0,17 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,16 (0,153) | -0,09 (0,373) | 0,25 [-0,55; 1,05] | 0,539 |
| Ungarn | n = 4 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,15 (0,323) | — | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------|----------------------------|--|---------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,38 (0,187) | — | — | — |
| Portugal | n = 7 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,09 (0,184) | -0,02 (0,309) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,14 (0,141) | -0,13 (0,215) | -0,01 [-0,52; 0,49] | 0,955 |
| Ägypten | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,16 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,11 (0,373) | — | — | — |
| Frankreich | n = 9 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,07 (0,200) | 0,31 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,08 (0,124) | -0,11 (0,373) | 0,20 [-0,58; 0,98] | 0,613 |
| Brasilien | n = 6 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,01 (0,062) | 0,25 (0,058) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,01 (0,152) | -1,35 (0,264) | 1,35 [0,74; 1,95] | < 0,001 |
| Australien | n = 6 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,18 (0,200) | 0,42 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,00 (0,152) | 0,23 (0,373) | -0,23 [-1,03; 0,57] | 0,572 |
| Kanada | n = 2 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,10 (0,763) | -0,75 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,07 (0,264) | -0,42 (0,376) | 0,35 [-0,56; 1,26] | 0,445 |
| Spanien | n = 10 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,01 (0,111) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,04 (0,118) | — | — | — |
| Vereinigte Staaten | n = 11 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,11 (0,247) | 0,46 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,06 (0,113) | -0,01 (0,374) | -0,05 [-0,83; 0,72] | 0,894 |
| Italien | n = 18 | n = 4 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,04 (0,128) | 0,47 (0,155) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,05 (0,088) | 0,08 (0,188) | -0,14 [-0,55; 0,28] | 0,518 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| Interaktionstest^a – alle Zentren | | | | 0,014 |
| Interaktionstest^a – alle Länder | | | | 0,071 |
| Interaktionstest^a – Deutschland vs. | | | | 0,307 |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|---------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| andere Länder | | | | |
| Deutschland | n = 26 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,85 (0,258) | 4,95 (1,050) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 2,04 (1,212) | -0,11 (4,321) | 2,15 [-6,72; 11,03] | 0,632 |
| Südkorea | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,95 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,24 (6,110) | — | — | — |
| Tschechien | n = 1 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 9,75 (—) | 5,45 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -6,00 (6,149) | 1,02 (6,107) | -7,02 [-24,20; 10,16] | 0,420 |
| Großbritannien | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,50 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,30 (6,112) | — | — | — |
| Österreich | n = 10 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,06 (1,312) | 6,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,25 (1,931) | -0,56 (6,107) | 0,31 [-12,38; 12,99] | 0,962 |
| Griechenland | n = 3 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,90 (2,226) | 4,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,67 (3,531) | 0,62 (6,116) | -1,30 [-15,31; 12,71] | 0,855 |
| Belgien | n = 4 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,84 (0,279) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,17 (3,059) | — | — | — |
| Argentinien | n = 6 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,33 (0,477) | 5,20 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,27 (2,495) | -0,17 (6,108) | 0,44 [-12,62; 13,51] | 0,946 |
| Ungarn | n = 4 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 12,63 (4,495) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 5,26 (3,303) | — | — | — |
| Portugal | n = 8 | n = 4 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,90 (0,546) | 6,50 (1,006) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,35 (2,159) | 0,66 (3,056) | 0,69 [-6,72; 8,10] | 0,853 |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--|---------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| Ägypten | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 8,00 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,92 (6,119) | — | — | — |
| Frankreich | n = 9 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,78 (0,456) | 7,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,31 (2,045) | -1,65 (6,110) | 1,33 [-11,44; 14,11] | 0,837 |
| Brasilien | n = 6 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,28 (0,251) | 4,90 (0,950) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,04 (2,510) | 22,39 (4,322) | -22,35 [-32,23; -12,47] | < 0,001 |
| Australien | n = 6 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,79 (0,372) | 4,55 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,49 (2,501) | 0,00 (6,111) | 0,49 [-12,57; 13,55] | 0,941 |
| Kanada | n = 2 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,10 (1,550) | 6,05 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,61 (4,320) | -0,26 (6,107) | 0,86 [-13,95; 15,68] | 0,908 |
| Spanien | n = 10 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,74 (0,531) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,59 (1,931) | — | — | — |
| Vereinigte Staaten | n = 11 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,63 (1,077) | 4,40 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,27 (1,847) | 0,36 (6,113) | -0,63 [-13,28; 12,03] | 0,922 |
| Italien | n = 18 | n = 4 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,89 (1,098) | 6,61 (1,132) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,40 (1,452) | 1,00 (3,056) | -1,40 [-8,08; 5,29] | 0,680 |
| 9-HPT | | | | |
| Interaktionstest^a – alle Zentren | | | | 0,732 |
| Interaktionstest^a – alle Länder | | | | 0,907 |
| Interaktionstest^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,343 |
| PASAT-3 | | | | |
| Interaktionstest^a – alle Zentren | | | | 0,926 |
| Interaktionstest^a – alle Länder | | | | 0,659 |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--|---------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | HR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| Interaktionstest^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,739 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$. Beleg einer Interaktion $p < 0,05$; | | | | |
| b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-58, A-II-59, A-II-60, A-II-61, A-II-71, A-II-72, A-II-73 und A-II-74 | | | | |

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|---------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| MSFC-z | | | | |
| Interaktionstest ^a – alle Zentren | | | | 0,778 |
| Interaktionstest ^a – alle Länder | | | | 0,200 |
| Interaktionstest ^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,640 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| Interaktionstest ^a – alle Zentren | | | | 0,553 |
| Interaktionstest ^a – alle Länder | | | | 0,663 |
| Interaktionstest ^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,693 |
| 9-HPT | | | | |
| Interaktionstest ^a – alle Zentren | | | | 0,487 |
| Interaktionstest ^a – alle Länder | | | | 0,252 |
| Interaktionstest ^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,057 |
| Deutschland | n = 4 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 21,28 (2,239) | 16,85 (1,150) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,90 (1,252) | 1,35 (1,814) | -2,25 [-6,76; 2,25] | 0,316 |
| Andere Länder | n = 12 | n = 18 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 20,17 (1,198) | 22,05 (1,222) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,61 (0,728) | -0,95 (0,598) | 2,56 [0,63; 4,50] | 0,011 |
| PASAT-3 | | | | |
| Interaktionstest ^a – alle Zentren | | | | 0,797 |
| Interaktionstest ^a – alle Länder | | | | 0,637 |
| Interaktionstest ^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,892 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05; | | | | |
| b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; | | | | |
| T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-58, A-I-59, A-I-60, A-I-61, A-I-71, A-I-72, A-I-73 und A-I-74 | | | | |

4.3.1.3.2.4.4.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstests für die mittleren Veränderungen im MSFC-z und den Komponenten 9-HPT und PASAT-3 zu Monat 12 keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-128). Für die mittlere Veränderung im T25-FW ergab der Interaktionstest mit dem Effekt „alle Länder“ einen Beleg, der Interaktionstest mit dem Effekt „Deutschland vs. andere Länder“ jedoch keinen Hinweis mehr auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte. Die äußerst geringen Fallzahlen in den einzelnen Ländern erlauben jedoch keine sinnvolle Interpretation. Vorrangig sollte daher der Effekt „Deutschland vs. andere Länder“ betrachtet werden, der keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts ergab.

Die Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-129) bestätigt im Wesentlichen die Ergebnisse der primären Analyse. Die Interaktionstests für die mittlere Veränderung im MSFC-z und im 9-HPT zu Monat 12 ergaben keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte. Für die mittleren Veränderungen im T25-FW und im PASAT-3 ergaben sich im Interaktionstest mit dem Effekt „alle Länder“ zwar Hinweise auf eine Modifikation des Behandlungseffekts, die äußerst geringen Fallzahlen in den einzelnen Ländern erlauben jedoch ebenfalls keine sinnvolle Interpretation. Vorrangig sollte daher der Effekt „Deutschland vs. andere Länder“ betrachtet werden, der keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts ergab.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|---------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| MSFC-z | | | | |
| Interaktionstest ^a – alle Zentren | | | | 0,997 |
| Interaktionstest ^a – alle Länder | | | | 0,673 |
| Interaktionstest ^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,539 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| Interaktionstest ^a – alle Zentren | | | | > 0,999 |
| Interaktionstest ^a – alle Länder | | | | 0,046 |
| Interaktionstest ^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,970 |
| Deutschland | n = 12 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,52 (0,862) | 6,50 (1,135) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -1,23 (1,032) | -1,28 (1,073) | 0,05 [-2,92; 3,03] | 0,972 |
| Südkorea | n = 2 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 7,50 (1,600) | 9,65 (1,578) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,20 (2,523) | 1,28 (2,123) | -0,08 [-6,58; 6,42] | 0,981 |
| Tschechien | n = 2 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,55 (0,350) | 4,40 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 16,72 (2,527) | -1,29 (3,567) | 18,02 [9,34; 26,69] | < 0,001 |
| Großbritannien | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 11,80 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -2,91 (3,662) | — | — | — |
| Österreich | n = 5 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,73 (0,565) | 4,39 (0,253) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,03 (1,607) | -0,37 (1,288) | 0,40 [-3,64; 4,44] | 0,843 |
| Griechenland | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Belgien | n = 2 | n = 2 | | |

| | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|---------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | | | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,03 (0,125) | 3,65 (0,200) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,69 (2,537) | -1,05 (2,546) | 0,37 [-6,72; 7,45] | 0,918 |
| Argentinien | n = 1 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 14,15 (—) | 3,45 (0,100) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 3,83 (3,768) | -1,07 (2,551) | 4,89 [-4,40; 14,19] | 0,298 |
| Ungarn | n = 0 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | 6,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | -1,49 (3,556) | — | — |
| Portugal | n = 0 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | 4,25 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | -1,11 (3,569) | — | — |
| Ägypten | n = 1 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,75 (—) | 9,70 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,00 (3,557) | 6,81 (3,598) | -5,81 [-15,87; 4,25] | 0,254 |
| Frankreich | n = 5 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,47 (0,307) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,71 (1,613) | — | — | — |
| Brasilien | n = 3 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 9,22 (2,690) | 4,50 (0,100) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,42 (2,107) | -0,65 (2,528) | 1,07 [-5,56; 7,71] | 0,748 |
| Australien | n = 2 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,43 (0,625) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -1,17 (2,517) | — | — | — |
| Kanada | n = 4 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 7,25 (2,791) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,28 (1,786) | — | — | — |
| Spanien | n = 3 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,68 (0,698) | 5,95 (1,305) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,49 (2,054) | 1,48 (2,053) | -1,97 [-7,75; 3,82] | 0,500 |
| Vereinigte Staaten | n = 9 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,37 (0,206) | 5,88 (0,811) | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|---------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | HR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,12 (1,192) | -0,02 (1,591) | -0,10 [-4,05; 3,86] | 0,961 |
| Italien | n = 5 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 8,57 (1,393) | 9,11 (1,124) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,62 (1,633) | 2,73 (1,522) | -1,11 [-5,40; 3,18] | 0,608 |
| 9-HPT | | | | |
| Interaktionstest^a – alle Zentren | | | | 0,425 |
| Interaktionstest^a – alle Länder | | | | 0,761 |
| Interaktionstest^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,669 |
| PASAT-3 | | | | |
| Interaktionstest^a – alle Zentren | | | | 0,955 |
| Interaktionstest^a – alle Länder | | | | 0,220 |
| Interaktionstest^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,256 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05; | | | | |
| b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-58, B1-II-59, B1-II-60, B1-II-61, B1-II-71, B1-II-72, B1-II-73 und B1-II-74 | | | | |

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im MSFC zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|---------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| MSFC-z | | | | |
| Interaktionstest ^a – alle Zentren | | | | 0,979 |
| Interaktionstest ^a – alle Länder | | | | 0,589 |
| Interaktionstest ^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,474 |
| Komponenten | | | | |
| T25-FW | | | | |
| Interaktionstest ^a – alle Zentren | | | | > 0,999 |
| Interaktionstest ^a – alle Länder | | | | 0,074 |
| Interaktionstest ^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,870 |
| Südkorea | n = 2 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 7,50 (1,600) | 9,65 (1,578) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,23 (2,649) | 1,35 (2,245) | -0,12 [-6,97; 6,72] | 0,972 |
| Tschechische Republik | n = 2 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,55 (0,350) | 4,40 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 16,69 (2,655) | -1,33 (3,746) | 18,02 [8,90; 27,14] | < 0,001 |
| Großbritannien | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 11,80 (—) | n. e. | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -2,80 (3,869) | n. e. | n. e. | n. e. |
| Österreich | n = 5 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,73 (0,565) | 4,39 (0,253) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,00 (1,690) | -0,41 (1,360) | 0,41 [-3,84; 4,66] | 0,847 |
| Griechenland | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | n. e. | n. e. | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | n. e. | n. e. | n. e. | n. e. |
| Belgien | n = 2 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,03 (0,125) | 3,65 (0,200) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,73 (2,668) | -1,11 (2,679) | 0,37 [-7,07; 7,82] | 0,920 |
| Argentinien | n = 1 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 14,15 (—) | 3,45 (0,100) | | |

| | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|--|---------------------------|
| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert^a |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 3,99 (4,005) | -1,12 (2,686) | 5,11 [-4,81; 15,03] | 0,308 |
| Ungarn | n = 0 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | n. e. | 6,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | n. e. | -1,49 (3,731) | n. e. | n. e. |
| Portugal | n = 0 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | n. e. | 4,25 (n. e.) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | n. e. | -1,15 (3,748) | n. e. | n. e. |
| Ägypten | n = 1 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,75 (—) | 9,70 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,01 (3,732) | 6,87 (3,786) | -5,87 [-16,45; 4,72] | 0,273 |
| Frankreich | n = 4 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,38 (0,377) | n. e. | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,58 (1,895) | n. e. | n. e. | n. e. |
| Brasilien | n = 3 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 9,22 (2,690) | 4,50 (0,100) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,48 (2,224) | -0,69 (2,656) | 1,17 [-5,84; 8,18] | 0,740 |
| Australien | n = 2 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,43 (0,625) | n. e. | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,18 (2,642) | n. e. | n. e. | n. e. |
| Kanada | n = 2 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,03 (0,725) | n. e. | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,47 (2,647) | n. e. | n. e. | n. e. |
| Spanien | 3 | 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,68 (0,698) | 5,95 (1,305) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,50 (2,156) | 1,47 (2,155) | -1,97 [-8,06; 4,11] | 0,519 |
| Vereinigte Staaten | n = 7 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,37 (0,268) | 5,88 (0,811) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,13 (1,418) | -0,03 (1,670) | -0,11 [-4,47; 4,26] | 0,962 |
| Deutschland | n = 10 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,79 (1,006) | 6,50 (1,135) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,33 (1,182) | -1,28 (1,126) | -0,05 [-3,31; 3,22] | 0,976 |
| Italien | n = 5 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 8,57 (1,393) | 9,11 (1,124) | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|---------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,67 (1,724) | 2,79 (1,614) | -1,12 [-5,64; 3,39] | 0,622 |
| 9-HPT | | | | |
| Interaktionstest^a – alle Zentren | | | | 0,406 |
| Interaktionstest^a – alle Länder | | | | 0,600 |
| Interaktionstest^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,886 |
| PASAT-3 | | | | |
| Interaktionstest^a – alle Zentren | | | | 0,856 |
| Interaktionstest^a – alle Länder | | | | 0,172 |
| Interaktionstest^a – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,205 |
| Südkorea | n = 2 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 50,50 (2,500) | 56,00 (2,517) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,57 (3,751) | 2,46 (3,103) | -1,89 [-11,57; 7,80] | 0,699 |
| Tschechische Republik | n = 2 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 51,00 (8,000) | 42,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 4,22 (3,752) | -10,83 (5,319) | 15,04 [2,03; 28,06] | 0,024 |
| Großbritannien | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 54,00 (—) | n. e. | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 7,56 (5,314) | n. e. | n. e. | n. e. |
| Österreich | n = 5 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 52,00 (1,643) | 48,63 (3,510) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,20 (2,383) | -0,71 (1,874) | 1,90 [-4,15; 7,95] | 0,532 |
| Griechenland | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | n. e. | n. e. | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | n. e. | n. e. | n. e. | n. e. |
| Belgien | n = 2 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 53,00 (6,000) | 56,00 (4,000) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,22 (3,761) | 3,63 (3,783) | -4,85 [-15,44; 5,74] | 0,364 |
| Argentinien | n = 1 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 32,00 (—) | 54,00 (2,000) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -3,65 (5,418) | -6,94 (3,767) | 3,28 [-10,02; 16,58] | 0,624 |
| Ungarn | n = 0 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | n. e. | 55,00 (—) | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|---------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | n. e. | 1,85 (5,319) | n. e. | n. e. |
| Portugal | n = 0 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | n. e. | 60,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | n. e. | 2,26 (5,359) | n. e. | n. e. |
| Ägypten | n = 1 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 35,00 (—) | 21,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,19 (5,380) | -4,76 (5,622) | 4,96 [-10,13; 20,04] | 0,514 |
| Frankreich | n = 4 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 50,50 (6,837) | n. e. | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,07 (2,654) | n. e. | n. e. | n. e. |
| Brasilien | n = 3 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 33,33 (6,386) | 51,00 (8,000) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,28 (3,230) | -1,28 (3,752) | 0,01 [-9,95; 9,96] | 0,999 |
| Australien | n = 2 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 53,50 (1,500) | n. e. | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 2,42 (3,764) | n. e. | n. e. | n. e. |
| Kanada | n = 2 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 42,50 (2,500) | n. e. | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,69 (3,770) | n. e. | n. e. | n. e. |
| Spanien | n = 3 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 33,00 (1,155) | 44,67 (7,513) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 6,96 (3,237) | -1,07 (3,071) | 8,04 [-0,75; 16,82] | 0,072 |
| Vereinigte Staaten | n = 7 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 49,86 (3,973) | 52,80 (1,319) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -3,04 (2,006) | 0,82 (2,389) | -3,86 [-10,07; 2,35] | 0,219 |
| Deutschland | n = 10 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 48,40 (3,581) | 46,91 (3,100) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 5,08 (1,676) | -0,17 (1,602) | 5,25 [0,62; 9,88] | 0,027 |
| Italien | n = 5 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 51,80 (4,841) | 51,17 (3,291) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 3,74 (2,381) | -1,40 (2,172) | 5,15 [-1,26; 11,55] | 0,114 |
| n = Anteil gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | |
| a: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05; | | | | |
| b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an; | | | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|---------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-58, B1-I-59, B1-I-60, B1-I-61, B1-I-71, B1-I-72, B1-I-73 und B1-I-74 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

4.3.1.3.2.5.1 Unerwünschte Ereignisse nach Alter – RCT

4.3.1.3.2.5.1.1 Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstests für den Anteil an Patienten mit SUE und Studienabbruch wegen UE keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-130). Für die Inzidenz von UE ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten. Bei jüngeren (≤ 37 Jahre) Patienten deutet das relative Risiko auf eine niedrigere Inzidenz von UE unter Fingolimod hin (statistisch signifikant), während bei älteren (> 37 Jahre) Patienten das relative Risiko auf eine niedrigere Inzidenz unter IFN-beta 1a hindeutet (nicht statistisch signifikant).

In der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil an Patienten mit SUE einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-131). Bei jüngeren (≤ 37 Jahre) Patienten deutet das relative Risiko auf eine höhere Inzidenz von SUE unter Fingolimod hin (nicht statistisch signifikant), während bei älteren (> 37 Jahren) Patienten das relative Risiko auf eine höhere Inzidenz von SUE unter IFN-beta 1a hindeutet (nicht statistisch signifikant). Zu berücksichtigen sind hierbei jedoch die geringen Fallzahlen in den Behandlungsgruppen und die sehr niedrige Inzidenz von SUE. Für die Inzidenz von UE und Studienabbrüchen wegen UE waren die Interaktionsterme nicht schätzbar.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|---|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Interaktion p-Wert^b | | | | | |
| UE – n (%) | | | 0,077 | | |
| SUE – n (%) | | | 0,237 | | |
| Abbruch wegen UE – n (%) | | | > 0,999 | | |
| Alter ≤ 37 Jahre | n = 67 | n = 15 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 58 (86,6) | 15 (100,0) | n. e. | 0,87 [0,79; 0,95] 0,003 | -13,4 [-21,6; -5,3] 0,001 |
| SUE – n (%) | 4 (6,0) | 0 (0,0) | n. e. | 2,12 [0,12; 37,37] 0,608 | 6,0 [0,3; 11,6] 0,039 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 4 (6,0) | 0 (0,0) | n. e. | 2,12 [0,12; 37,37] 0,608 | 6,0 [0,3; 11,6] 0,039 |
| Alter > 37 Jahre | n = 73 | n = 10 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 61 (83,6) | 8 (80,0) | 1,27 [0,24; 6,74] 0,778 | 1,04 [0,75; 1,45] 0,794 | 3,6 [-22,6; 29,8] 0,790 |
| SUE – n (%) | 6 (8,2) | 1 (10,0) | 0,81 [0,09; 7,48] 0,850 | 0,82 [0,11; 6,14] 0,848 | -1,8 [-21,4; 17,9] 0,859 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 4 (5,5) | 0 (0,0) | n. e. | 1,34 [0,08; 23,18] 0,841 | 5,5 [0,3; 10,7] 0,040 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | | |
| b: Aus dem logistischen Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-28 | | | | | |

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|---|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Interaktion p-Wert^b | | | | | |
| UE – n (%) | | | n. e. | | |
| SUE – n (%) | | | 0,063 | | |
| Abbruch wegen UE – n (%) | | | n. e. | | |
| Alter \leq 37 Jahre | n = 8 | n = 15 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 8 (100,0) | 15 (100,0) | — | 1,00 [—] | 0,0 [—] |
| SUE – n (%) | 1 (12,5) | 0 (0,0) | n. e. | 5,33 [0,24; 117,77] 0,289 | 12,5 [–10,4; 35,4] 0,285 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 2 (25,0) | 0 (0,0) | n. e. | 8,89 [0,48; 165,56] 0,143 | 25,0 [–5,0; 55,0] 0,102 |
| Alter > 37 Jahre | n = 9 | n = 10 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 7 (77,8) | 8 (80,0) | 0,88 [0,10; 7,95] 0,906 | 0,97 [0,61; 1,55] 0,906 | –2,2 [–39,0; 34,6] 0,906 |
| SUE – n (%) | 0 (0,0) | 1 (10,0) | n. e. | 0,37 [0,02; 8,01] 0,524 | –10,0 [–28,6; 8,6] 0,292 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | — | — | 0,0 [—] |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | | |
| b: Aus dem logistischen Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-28 | | | | | |

4.3.1.3.2.5.1.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstests für den Anteil

an Patienten mit UE bzw. SUE keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-132). Für die Inzidenz von Studienabbrüchen wegen UE ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten. In beiden Altersgruppen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

In der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für den Anteil an Patienten mit UE keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-133). Der Interaktionstest für den Anteil der Patienten mit Studienabbruch wegen UE ergab einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten. In beiden Altersgruppen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Der Interaktionstest für den Anteil der Patienten mit SUE ergab einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten. In beiden Altersgruppen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------------|------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Interaktion p-Wert^b | | | | | |
| UE – n (%) | | | 0,791 | | |
| SUE – n (%) | | | 0,226 | | |
| Abbruch wegen UE – n (%) | | | 0,130 | | |
| Alter ≤ 37 Jahre | n = 33 | n = 29 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 31 (93,9) | 25 (86,2) | 2,48 [0,42; 14,67] 0,317 | 1,09 [0,92; 1,29] 0,320 | 7,7 [-7,2; 22,7] 0,311 |
| SUE – n (%) | 1 (3,0) | 1 (3,4) | 0,88 [0,05; 14,65] 0,926 | 0,88 [0,06; 13,43] 0,926 | -0,4 [-9,3; 8,4] 0,926 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 1 (3,0) | 0 (0,0) | n. e. | 2,65 [0,11; 62,57] 0,546 | 3,0 [-2,8; 8,9] 0,310 |
| Alter > 37 Jahre | n = 30 | n = 27 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 28 (93,3) | 24 (88,9) | 1,75 [0,27; 11,36] | 1,05 [0,89; 1,24] | 4,4 [-10,4; 19,3] |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|---|---|---------------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN- beta 1a i. m. (N = 56) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| SUE – n (%) | 7 (23,3) | 1 (3,7) | 0,558 7,91 [0,90; 69,24] 0,062 | 0,560 6,30 [0,83; 47,96] 0,076 | 0,557 19,6 [2,9; 36,4] 0,021 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 1 (3,3) | 3 (11,1) | 0,28 [0,03; 2,83] 0,278 | 0,30 [0,03; 2,71] 0,284 | -7,8 [-21,3; 5,7] 0,258 |

n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.
b: Aus dem logistischen Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-28

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------|-------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN- beta 1a i. m. (N = 56) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Interaktion p-Wert^b | | | | | |
| UE – n (%) | | | 0,666 | | |
| SUE – n (%) | | | 0,046 | | |
| Abbruch wegen UE – n (%) | | | 0,153 | | |
| Alter ≤ 37 Jahre | n = 31 | n = 29 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 29 (93,5) | 25 (86,2) | 2,32 [0,39; 13,75] 0,354 | 1,09 [0,91; 1,29] 0,353 | 7,3 [-7,9; 22,6] 0,345 |
| SUE – n (%) | 0 (0,0) | 1 (3,4) | n. e. | 0,31 [0,01; 7,38] 0,471 | -3,4 [-10,1; 3,2] 0,309 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 1 (3,2) | 0 (0,0) | n. e. | 2,81 [0,12; 66,40] 0,521 | 3,2 [-3,0; 9,4] 0,309 |
| Alter > 37 Jahre | n = 23 | n = 27 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------|-------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN- beta 1a i. m. (N = 56) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| UE – n (%) | 21 (91,3) | 24 (88,9) | 1,31 [0,20; 8,62] 0,777 | 1,03 [0,85; 1,23] 0,775 | 2,4 [-14,1; 18,9] 0,775 |
| SUE – n (%) | 6 (26,1) | 1 (3,7) | 9,18 [1,01; 83,11] 0,049 | 7,04 [0,91; 54,31] 0,061 | 22,4 [3,1; 41,7] 0,023 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 1 (4,3) | 3 (11,1) | 0,36 [0,04; 3,76] 0,396 | 0,39 [0,04; 3,51] 0,402 | -6,8 [-21,3; 7,7] 0,360 |

n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.
b: Aus dem logistischen Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-28

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.5.2 Unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht – RCT

4.3.1.3.2.5.2.1 Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil an Patienten mit Studienabbruch wegen UE keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-134). Für den Anteil an Patienten mit SUE ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten. In beiden Geschlechtern war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Für den Anteil an Patienten mit UE ergab der Interaktionstest einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten. Bei männlichen Patienten war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Bei weiblichen

Patienten war die Inzidenz von UE unter Fingolimod signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a. Die Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-135) ergab keine hiervon abweichenden Ergebnisse.

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|---|-----------------------------|----------------------------|--|---------------------------------|-----------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Interaktion p-Wert^b | | | | | |
| UE – n (%) | | | 0,043 | | |
| SUE – n (%) | | | 0,139 | | |
| Abbruch wegen UE – n (%) | | | > 0,999 | | |
| Männlich | n = 41 | n = 9 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 35 (85,4) | 7 (77,8) | 1,67 [0,28; 10,03] 0,577 | 1,10 [0,76; 1,59] 0,623 | 7,6 [-21,6; 36,8] 0,611 |
| SUE – n (%) | 6 (14,6) | 0 (0,0) | n. e. | 3,10 [0,19; 50,52] 0,428 | 14,6 [3,8; 25,5] 0,008 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 5 (12,2) | 0 (0,0) | n. e. | 2,62 [0,16; 43,58] 0,502 | 12,2 [2,2; 22,2] 0,017 |
| Weiblich | n = 99 | n = 16 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 84 (84,8) | 16 (100,0) | n. e. | 0,85 [0,78; 0,92] < 0,001 | -15,2 [-22,2; -8,1] < 0,001 |
| SUE – n (%) | 4 (4,0) | 1 (6,3) | n. e. | 0,65 [0,08; 5,42] 0,688 | -2,2 [-14,7; 10,3] 0,729 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 3 (3,0) | 0 (0,0) | n. e. | 1,19 [0,06; 22,03] 0,907 | 3,0 [-0,3; 6,4] 0,079 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | | |
| b: Aus dem logistischen Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-41 | | | | | |

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|---------------------------------|--------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Interaktion p-Wert^b | | | | | |
| UE – n (%) | | | n. e. | | |
| SUE – n (%) | | | 0,102 | | |
| Abbruch wegen UE – n (%) | | | n. e. | | |
| Männlich | n = 7 | n = 9 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 7 (100,0) | 7 (77,8) | n. e. | 1,29 [0,91; 1,82] 0,158 | 22,2 [-4,9; 49,4] 0,109 |
| SUE – n (%) | 1 (14,3) | 0 (0,0) | n. e. | 3,75 [0,18; 80,19] 0,398 | 14,3 [-11,6; 40,2] 0,280 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 2 (28,6) | 0 (0,0) | n. e. | 6,25 [0,35; 112,52] 0,214 | 28,6 [-4,9; 62,0] 0,094 |
| Weiblich | n = 10 | n = 16 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 8 (80,0) | 16 (100,0) | n. e. | 0,80 [0,59; 1,09] 0,158 | -20,0 [-44,8; 4,8] 0,114 |
| SUE – n (%) | 0 (0,0) | 1 (6,3) | n. e. | 0,52 [0,02; 11,54] 0,676 | -6,3 [-18,1; 5,6] 0,302 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | — | — | 0,0 [—] — |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | | |
| b: Aus dem logistischen Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-41 | | | | | |

4.3.1.3.2.5.2.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil an

Patienten mit SUE einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-136). In beiden Geschlechtern war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Für den Anteil an Patienten mit UE bzw. Studienabbruch wegen UE ergaben die Interaktionstests jeweils einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten. In beiden Geschlechtern war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Inzidenz von UE und Studienabbrüchen wegen UE nicht statistisch signifikant. Die Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-137) ergab keine hiervon abweichenden Ergebnisse.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|--------------------------------------|----------------------------------|--|---------------------------------|-------------------------------|
| | Fingolimo d 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Interaktion p-Wert^b | | | | | |
| UE – n (%) | | | 0,025 | | |
| SUE – n (%) | | | 0,055 | | |
| Abbruch wegen UE – n (%) | | | 0,008 | | |
| Männlich | n = 19 | n = 17 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 18 (94,7) | 11 (64,7) | 9,82 [1,04; 92,78] 0,046 | 1,46 [1,01; 2,11] 0,042 | 30,0 [5,2; 54,9] 0,018 |
| SUE – n (%) | 5 (26,3) | 0 (0,0) | n. e. | 9,90 [0,59; 166,79] 0,112 | 26,3 [6,5; 46,1] 0,009 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 2 (10,5) | 0 (0,0) | n. e. | 4,50 [0,23; 87,62] 0,321 | 10,5 [–3,3; 24,3] 0,135 |
| Weiblich | n = 44 | n = 39 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 41 (93,2) | 38 (97,4) | 0,36 [0,04; 3,61] 0,385 | 0,96 [0,87; 1,05] 0,356 | –4,3 [–13,2; 4,7] 0,351 |
| SUE – n (%) | 3 (6,8) | 2 (5,1) | n. e. | 1,33 [0,23; 7,55] 0,748 | 1,7 [–8,5; 11,9] 0,745 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 0 (0,0) | 3 (7,7) | n. e. | 0,13 [0,01; 2,38] 0,168 | –7,7 [–16,1; 0,7] 0,071 |

| | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|---|--|---|--|------------------------------------|------------------------------------|
| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Fingolimo d 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | OR^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | | |
| b: Aus dem logistischen Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-41 | | | | | |

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population)

| | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|---|--|--|------------------------------------|------------------------------------|
| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN- beta 1a i. m. (N = 56) | OR^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Interaktion p-Wert^b | | | | | |
| UE – n (%) | | | 0,032 | | |
| SUE – n (%) | | | 0,104 | | |
| Abbruch wegen UE – n (%) | | | 0,007 | | |
| Männlich | n = 15 | n = 17 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 14 (93,3) | 11 (64,7) | 7,64 [0,80;73,14] 0,078 | 1,44 [0,99; 2,10] 0,056 | 28,6 [2,6; 54,6] 0,031 |
| SUE – n (%) | 3 (20,0) | 0 (0,0) | n. e. | 7,88 [0,44;141,09] 0,161 | 20,0 [-0,2; 40,2] 0,053 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 2 (13,3) | 0 (0,0) | n. e. | 5,63 [0,29;108,64] 0,253 | 13,3 [-3,9; 30,5] 0,129 |
| Weiblich | n = 39 | n = 39 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 36 (92,3) | 38 (97,4) | 0,32 [0,03; 3,18] 0,328 | 0,95 [0,85; 1,05] 0,308 | -5,1 [-14,9; 4,6] 0,301 |
| SUE – n (%) | 3 (7,7) | 2 (5,1) | n. e. | 1,50 [0,27; 8,49] 0,647 | 2,6 [-8,3; 13,4] 0,643 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 0 (0,0) | 3 (7,7) | n. e. | 0,14 [0,01; 2,68] | -7,7 [-16,1; 0,7] |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|---|----------------------------------|--------------------------------------|--|---------------------------|---------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN- beta 1a i. m. (N = 56) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| | | | | 0,193 | 0,071 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | | |
| b: Aus dem logistischen Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-41 | | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.5.3 Unerwünschte Ereignisse nach Krankheitsschwere – RCT

4.3.1.3.2.5.3.1 Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil an Patienten mit UE keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-138). Für die Inzidenz von SUE ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere. In beiden Subgruppen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Die Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-139) ergab keine hiervon abweichenden Ergebnisse.

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|---|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | ORa [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Interaktion p-Wert^b | | | | | |
| UE – n (%) | | | 0,361 | | |
| SUE – n (%) | | | 0,096 | | |
| Abbruch wegen UE – n (%) | | | n. e. | | |
| EDSS \leq 3,5 | n = 111 | n = 21 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 95 (85,6) | 19 (90,5) | 0,62 [0,13; 2,95] 0,552 | 0,95 [0,81; 1,11] 0,492 | –4,9 [–19,0; 9,3] 0,498 |
| SUE – n (%) | 7 (6,3) | 0 (0,0) | n. e. | 2,95 [0,17; 49,73] 0,454 | 6,3 [1,8; 10,8] 0,006 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 7 (6,3) | 0 (0,0) | n. e. | 2,95 [0,17; 49,73] 0,454 | 6,3 [1,8; 10,8] 0,006 |
| EDSS > 3,5 | n = 29 | n = 4 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 24 (82,8) | 4 (100,0) | n. e. | 0,83 [0,70; 0,98] 0,026 | –17,2 [–31,0; –3,5] 0,014 |
| SUE – n (%) | 3 (10,3) | 1 (25,0) | 0,35 [0,03; 4,47] 0,417 | 0,41 [0,06; 3,08] 0,389 | –14,7 [–58,5; 29,2] 0,513 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 1 (3,4) | 0 (0,0) | n. e. | 0,50 [0,02; 10,64] 0,657 | 3,4 [–3,2; 10,1] 0,309 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | | |
| b: Aus dem logistischen Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-54 | | | | | |

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | ORa [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Interaktion p-Wert^b | | | | | |
| UE – n (%) | | | n. e. | | |
| SUE – n (%) | | | 0,050 | | |
| Abbruch wegen UE – n (%) | | | n. e. | | |
| EDSS $\leq 3,5$ | n = 12 | n = 21 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 10 (83,3) | 19 (90,5) | 0,53 [0,06; 4,32] 0,550 | 0,92 [0,69; 1,23] 0,576 | -7,1 [-31,7; 17,4] 0,568 |
| SUE – n (%) | 1 (8,3) | 0 (0,0) | n. e. | 5,08 [0,22; 115,71] 0,308 | 8,3 [-7,3; 24,0] 0,296 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 2 (16,7) | 0 (0,0) | n. e. | 8,46 [0,44; 162,96] 0,157 | 16,7 [-4,4; 37,8] 0,121 |
| EDSS > 3,5 | n = 5 | n = 4 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 5 (100,0) | 4 (100,0) | — | 1,00 [—] | 0,0 [—] |
| SUE – n (%) | 0 (0,0) | 1 (25,0) | n. e. | 0,28 [0,01; 5,43] 0,398 | -25,0 [-67,4; 17,4] 0,248 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | — | — | 0,0 [—] |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | | |
| b: Aus dem logistischen Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-54 | | | | | |

4.3.1.3.2.5.3.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil an

Patienten mit SUE keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-140). Für die Inzidenzen von UE und Studienabbruch wegen UE ergaben die Interaktionstests Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten. In beiden Subgruppen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht statistisch signifikant. Die Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-141) ergab keine hiervon abweichenden Ergebnisse.

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Interaktion p-Wert^b | | | | | |
| UE – n (%) | | | 0,089 | | |
| SUE – n (%) | | | 0,363 | | |
| Abbruch wegen UE – n (%) | | | 0,175 | | |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 49 | n = 47 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 45 (91,8) | 42 (89,4) | 1,34 [0,34; 5,33] 0,678 | 1,03 [0,90; 1,17] 0,679 | 2,5 [-9,2; 14,2] 0,678 |
| SUE – n (%) | 6 (12,2) | 1 (2,1) | 6,42 [0,74; 55,51] 0,091 | 5,76 [0,72; 46,01] 0,099 | 10,1 [0,1; 20,2] 0,049 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 1 (2,0) | 3 (6,4) | 0,31 [0,03; 3,05] 0,312 | 0,32 [0,03; 2,97] 0,316 | -4,3 [-12,4; 3,7] 0,289 |
| EDSS > 3,5 | n = 14 | n = 9 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 14 (100,0) | 7 (77,8) | n. e. | 1,29 [0,91; 1,82] 0,158 | 22,2 [-4,9; 49,4] 0,109 |
| SUE – n (%) | 2 (14,3) | 1 (11,1) | 1,33 [0,10; 17,28] 0,826 | 1,29 [0,14; 12,19] 0,827 | 3,2 [-24,3; 30,7] 0,821 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 1 (7,1) | 0 (0,0) | n. e. | 2,00 [0,09; 44,35] 0,661 | 7,1 [-6,3; 20,6] 0,299 |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|---|----------------------------------|--------------------------------------|--|---------------------------|---------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN- beta 1a i. m. (N = 56) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | | |
| b: Aus dem logistischen Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-54 | | | | | |

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------|-------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN- beta 1a i. m. (N = 56) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Interaktion p-Wert^b | | | | | |
| UE – n (%) | | | 0,088 | | |
| SUE – n (%) | | | 0,526 | | |
| Abbruch wegen UE – n (%) | | | 0,174 | | |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 42 | n = 47 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 38 (90,5) | 42 (89,4) | 1,13 [0,28; 4,52] 0,862 | 1,01 [0,88; 1,16] 0,861 | 1,1 [-11,4; 13,6] 0,861 |
| SUE – n (%) | 4 (9,5) | 1 (2,1) | 4,84 [0,52; 45,17] 0,166 | 4,48 [0,52; 38,48] 0,172 | 7,4 [-2,4; 17,2] 0,139 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 1 (2,4) | 3 (6,4) | 0,36 [0,04; 3,58] 0,382 | 0,37 [0,04; 3,45] 0,385 | -4,0 [-12,4; 4,4] 0,349 |
| EDSS > 3,5 | n = 12 | n = 9 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 12 (100,0) | 7 (77,8) | n. e. | 1,29 [0,91; 1,82] 0,158 | 22,2 [-4,9; 49,4] 0,109 |
| SUE – n (%) | 2 (16,7) | 1 (11,1) | 1,60 [0,12; 20,99] 0,720 | 1,50 [0,16; 14,08] 0,723 | 5,6 [-23,9; 35,0] 0,711 |
| Abbruch wegen UE – n (%) | 1 (8,3) | 0 (0,0) | n. e. | 2,31 [0,10; 50,85] | 8,3 [-7,3; 24,0] |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|---|----------------------------------|--------------------------------------|--|---------------------------|---------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN- beta 1a i. m. (N = 56) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| | | | | 0,596 | 0,296 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | | |
| b: Aus dem logistischen Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-54 | | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.5.4 Unerwünschte Ereignisse nach Zentren und Ländern – RCT

4.3.1.3.2.5.4.1 Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstest für die Anteile an Patienten mit SUE und Studienabbruch wegen UE keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-142). Für die Inzidenz von UE ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte, wenn der Effekt „Deutschland vs. andere Länder“ untersucht wurde. In beiden Subgruppen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Die Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-143) ergab keine hiervon abweichenden Ergebnisse.

Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------|--------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Interaktion p-Wert^b | | | | | |
| – alle Zentren | | | | | |
| UE | | | n. e. | | |
| SUE | | | n. e. | | |
| Abbruch wegen UE | | | n. e. | | |
| – alle Länder | | | | | |
| UE | | | n. e. | | |
| SUE | | | n. e. | | |
| Abbruch wegen UE | | | n. e. | | |
| – Deutschland vs. andere Länder | | | | | |
| UE | | | 0,183 | | |
| SUE | | | 0,443 | | |
| Abbruch wegen UE | | | n. e. | | |
| Deutschland | n = 27 | n = 4 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 24 (88,9) | 3 (75,0) | 2,67 [0,21; 34,56] 0,453 | 1,19 [0,66; 2,12] 0,567 | 13,9 [–30,2; 57,9] 0,537 |
| Andere Länder | n = 113 | n = 21 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 95 (84,1) | 20 (95,2) | 0,26 [0,03; 2,09] 0,207 | 0,88 [0,78; 1,00] 0,050 | –11,2 [–22,5; 0,2] 0,053 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | | |
| b: Aus dem logistischen Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-67 und A-II-80 | | | | | |

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------|---------------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Interaktion p-Wert^b | | | | | |
| – alle Zentren | | | | | |
| UE | | | n. e. | | |
| SUE | | | n. e. | | |
| Abbruch wegen UE | | | n. e. | | |
| – alle Länder | | | | | |
| UE | | | n. e. | | |
| SUE | | | n. e. | | |
| Abbruch wegen UE | | | n. e. | | |
| – Deutschland vs. andere Länder | | | | | |
| UE | | | 0,115 | | |
| SUE | | | n. e. | | |
| Abbruch wegen UE | | | n. e. | | |
| Deutsche Zentren | n = 4 | n = 4 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 4 (100,0) | 3 (75,0) | n. e. | 1,33 [0,76; 2,35] 0,319 | 25,0 [–17,4; 67,4] 0,248 |
| Andere Länder | n = 13 | n = 21 | | | |
| Anzahl Patienten mit | | | | | |
| UE – n (%) | 11 (84,6) | 20 (95,2) | 0,27 [0,02; 3,39] 0,314 | 0,89 [0,69; 1,14] 0,355 | –10,6 [–32,2; 11,0] 0,336 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | | |
| b: Aus dem logistischen Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-67 und A-I-80 | | | | | |

4.3.1.3.2.5.4.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für den Anteil an Patienten mit SUE bzw. Studienabbruch wegen UE keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-144).

Die Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-145) ergab keine hiervon abweichenden Ergebnisse.

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|---|----------------------------------|--------------------------------------|--|---------------------------|---------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN- beta 1a i. m. (N = 56) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Interaktion p-Wert^b | | | | | |
| – alle Zentren | | | | | |
| UE | | | n. e. | | |
| SUE | | | n. e. | | |
| Abbruch wegen UE | | | n. e. | | |
| – alle Länder | | | | | |
| UE | | | n. e. | | |
| SUE | | | n. e. | | |
| Abbruch wegen UE | | | n. e. | | |
| – Deutschland vs. andere Länder | | | | | |
| UE | | | n. e. | | |
| SUE | | | 0,318 | | |
| Abbruch wegen UE | | | 0,263 | | |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | | |
| b: Aus dem logistischen Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-67 und B1-II-80 | | | | | |

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Safety Population)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|---------------------------|---------------------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | OR ^a [95 % KI] p-Wert | RR [95 % KI] p-Wert | RD [95 % KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Interaktion p-Wert^b | | | | | |
| – alle Zentren | | | | | |
| UE | | | n. e. | | |
| SUE | | | n. e. | | |
| Abbruch wegen UE | | | n. e. | | |
| – alle Länder | | | | | |
| UE | | | n. e. | | |
| SUE | | | n. e. | | |
| Abbruch wegen UE | | | n. e. | | |
| – Deutschland vs. andere Länder | | | | | |
| UE | | | n. e. | | |
| SUE | | | 0,421 | | |
| Abbruch wegen UE | | | 0,280 | | |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | | |
| a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. | | | | | |
| b: Aus dem logistischen Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-67 und B1-I-80 | | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT**4.3.1.3.2.6.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Alter – RCT****4.3.1.3.2.6.1.1 Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr****EQ-5D**

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im Indexwert des EQ-5D zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-146). Für die mittlere Veränderung in der VAS des EQ-5D zu Monat 12 ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten. In beiden Altersgruppen war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen für diese Variablen nicht statistisch signifikant. In der Sensitivitätsanalyse ergaben sich sowohl für den Indexwert wie auch für die VAS keine Hinweise mehr auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-147).

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,460 |
| Alter \leq 37 Jahre | n = 59 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,82 (0,029) | 0,82 (0,060) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,02 (0,031) | 0,01 (0,056) | 0,02 [-0,10; 0,13] | 0,771 |
| Alter > 37 Jahre | n = 62 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,74 (0,024) | 0,77 (0,044) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,02 (0,030) | -0,06 (0,067) | 0,08 [-0,05; 0,22] | 0,218 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,171 |
| Alter \leq 37 Jahre | n = 60 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 79,25 (2,000) | 80,91 (3,682) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 3,93 (1,897) | 4,03 (3,536) | -0,10 [-7,37; 7,17] | 0,977 |
| Alter > 37 Jahre | n = 61 | n = 8 | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 72,11 (1,952) | 67,25 (10,380) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 3,34 (1,859) | 11,25 (4,193) | -7,91 [-16,35; 0,54] | 0,066 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-23 und A-II-24 | | | | |

Tabelle 4-147: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,225 |
| Alter \leq 37 Jahre | n = 8 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,75 (0,120) | 0,82 (0,060) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,11 (0,083) | -0,03 (0,068) | -0,08 [-0,31; 0,14] | 0,437 |
| Alter > 37 Jahre | n = 8 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,81 (0,034) | 0,77 (0,044) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,02 (0,088) | -0,11 (0,082) | 0,13 [-0,11; 0,36] | 0,275 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,257 |
| Alter \leq 37 Jahre | n = 8 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 75,75 (7,540) | 80,91 (3,682) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,75 (4,667) | 2,98 (3,826) | -3,74 [-16,39; 8,91] | 0,541 |
| Alter > 37 Jahre | n = 8 | n = 8 | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 71,88 (6,334) | 67,25 (10,380) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -3,68 (4,845) | 11,13 (4,819) | -14,81 [-28,15; -1,47] | 0,032 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-23 und A-I-24 | | | | |

PRIMUS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstests für die mittleren Veränderungen im PRIMUS QoL und PRIMUS Activities zu Monat 12 keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-148). Die Sensitivitätsanalyse ergab keine hiervon abweichenden Ergebnisse (Tabelle 4-149).

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,734 |
| Alter \leq 37 Jahre | n = 45 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,58 (0,740) | 2,80 (0,583) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,96 (0,657) | -0,76 (1,537) | -0,20 [-3,24; 2,84] | 0,896 |
| Alter > 37 Jahre | n = 40 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,85 (0,778) | 3,83 (0,910) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,83 (0,693) | -1,34 (1,391) | 0,51 [-2,37; 3,39] | 0,726 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,799 |
| Alter \leq 37 Jahre | n = 44 | n = 4 | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 3,01 (0,575) | 2,00 (1,414) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,55 (0,721) | -1,02 (1,802) | 0,46 [-3,09; 4,01] | 0,795 |
| Alter > 37 Jahre | n = 40 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 3,93 (0,657) | 2,17 (1,014) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,42 (0,758) | -0,65 (1,503) | 1,07 [-2,03; 4,17] | 0,493 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-25 und A-II-26 | | | | |

Tabelle 4-149: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,961 |
| Alter \leq 37 Jahre | n = 7 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,89 (1,845) | 2,80 (0,583) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,17 (1,303) | -1,27 (1,355) | 1,09 [-2,84; 5,03] | 0,411 |
| Alter > 37 Jahre | n = 5 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 9,40 (2,926) | 3,83 (0,910) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,43 (2,638) | -0,51 (1,321) | 0,94 [-5,44; 7,33] | 0,751 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,192 |
| Alter \leq 37 Jahre | n = 7 | n = 4 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,23 (1,899) | 2,00 (1,414) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 2,72 (0,560) | 0,69 (0,750) | 2,02 [-0,02; 4,06] | 0,052 |
| Alter > 37 Jahre | n = 5 | n = 6 | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,00 (1,225) | 2,17 (1,014) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,31 (0,775) | 1,10 (0,573) | 0,21 [-1,83; 2,25] | 0,825 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-25 und A-I-26 | | | | |

mFIS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-150). In beiden Altersgruppen war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Die Sensitivitätsanalyse ergab keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter (Tabelle 4-151).

Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,144 |
| Alter \leq 37 Jahre | 44 | 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 15,06 (2,293) | 14,20 (4,769) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -2,96 (2,033) | 2,15 (4,806) | -5,11 [-14,57; 4,35] | 0,285 |
| Alter > 37 Jahre | 42 | 6 | | |

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

| | | | | |
|---|---------------|---------------|---------------------|-------|
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 25,62 (2,272) | 17,93 (6,239) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -2,09 (2,123) | -6,53 (4,321) | 4,44 [-4,39; 13,28] | 0,320 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus dem logistischen Regressionsmodell. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-27 | | | | |

Tabelle 4-151: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,396 |
| Alter \leq 37 Jahre | n = 7 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 16,86 (7,732) | 14,20 (4,769) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,29 (5,588) | -0,66 (6,212) | 0,37 [-16,67; 17,41] | 0,960 |
| Alter > 37 Jahre | n = 5 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 30,20 (7,109) | 17,93 (6,239) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 9,62 (8,517) | -1,25 (5,666) | 10,86 [-10,31; 32,03] | 0,284 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-27 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.6.1.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr**EQ-5D**

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung in der VAS des EQ-5D zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-152). Für die mittlere Veränderung im Indexwert des EQ-5D ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. In beiden Altersgruppen war die Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Die Sensitivitätsanalyse ergab keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts auf den Indexwert und die VAS des EQ-5D durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-153).

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,177 |
| Alter ≤ 37 Jahre | 30 | 24 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,78 (0,036) | 0,85 (0,041) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,03 (0,039) | 0,01 (0,042) | 0,02 [–0,08; 0,13] | 0,661 |
| Alter > 37 Jahre | 26 | 20 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,74 (0,027) | 0,78 (0,031) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | –0,08 (0,038) | –0,00 (0,048) | –0,08 [–0,19; 0,03] | 0,142 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,260 |
| Alter ≤ 37 Jahre | 31 | 24 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 76,58 (3,386) | 81,04 (2,403) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 5,72 (3,075) | 2,34 (3,271) | 3,38 [–4,66; 11,42] | 0,404 |
| Alter > 37 Jahre | 26 | 20 | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 75,96 (2,292) | 77,15 (2,854) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -3,03 (3,075) | 0,29 (3,864) | -3,32 [-11,76; 5,12] | 0,435 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-23 und B1-II-24 | | | | |

Tabelle 4-153: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter–
Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,259 |
| Alter ≤ 37 Jahre | n = 28 | n = 24 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,78 (0,039) | 0,85 (0,041) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,02 (0,041) | 0,01 (0,043) | 0,01 [-0,10; 0,12] | 0,841 |
| Alter > 37 Jahre | n = 21 | n = 20 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,76 (0,031) | 0,78 (0,031) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,08 (0,043) | 0,01 (0,049) | -0,08 [-0,20; 0,03] | 0,159 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,229 |
| Alter ≤ 37 Jahre | n = 29 | n = 24 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 76,79 (3,619) | 81,04 (2,403) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 5,57 (3,076) | 1,82 (3,237) | 3,75 [-4,37; 11,87] | 0,359 |
| Alter > 37 Jahre | n = 21 | n = 20 | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 78,33 (2,252) | 77,15 (2,854) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -3,05 (3,299) | 0,64 (3,821) | -3,69 [-12,39; 5,01] | 0,400 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-23 und B1-I-24 | | | | |

PRIMUS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im PRIMUS Activities zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-154). Für die mittlere Veränderung im PRIMUS QoL ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. In beiden Altersgruppen war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Die Sensitivitätsanalyse ergab für die mittlere Veränderung im PRIMUS Activities ebenfalls keinen Hinweis und für die PRIMUS QoL einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-155).

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,056 |
| Alter ≤ 37 Jahre | 25 | 15 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,32 (1,073) | 3,60 (0,709) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,93 (0,725) | 0,83 (0,983) | -1,76 [-3,94; 0,42] | 0,112 |
| Alter > 37 Jahre | 17 | 17 | | |

| | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|--|---------------|
| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,12 (1,172) | 5,76 (0,961) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,13 (0,805) | -0,02 (0,906) | 1,15 [-0,95; 3,25] | 0,280 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,664 |
| Alter ≤ 37 Jahre | 27 | 15 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,33 (1,552) | 2,47 (0,861) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,46 (1,031) | -0,72 (1,425) | -0,74 [-3,90; 2,42] | 0,642 |
| Alter > 37 Jahre | 17 | 17 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 3,53 (0,619) | 4,18 (0,908) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,63 (1,190) | 0,41 (1,351) | 0,22 [-2,90; 3,34] | 0,888 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-25 und B1-II-26 | | | | |

Tabelle 4-155: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|--|---------------|
| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,152 |
| Alter ≤ 37 Jahre | n = 23 | n = 15 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,65 (1,141) | 3,60 (0,709) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,80 (0,753) | 0,84 (1,002) | -1,64 [-3,89; 0,61] | 0,150 |
| Alter > 37 Jahre | n = 12 | n = 17 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,83 (1,585) | 5,76 (0,961) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,76 (0,980) | 0,03 (0,942) | 0,74 [-1,59; 3,06] | 0,529 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,889 |
| Alter ≤ 37 Jahre | n = 25 | n = 15 | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 3,48 (1,287) | 2,47 (0,861) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,56 (1,037) | 0,21 (1,423) | -0,77 [-3,92; 2,37] | 0,624 |
| Alter > 37 Jahre | n = 12 | n = 17 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 2,75 (0,664) | 4,18 (0,908) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,19 (1,396) | 0,63 (1,354) | -0,44 [-3,79; 2,90] | 0,791 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-25 und B1-I-26 | | | | |

mFIS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-156). Bei jüngeren Patienten (≤ 37 Jahre) war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Bei älteren Patienten (> 37 Jahre) war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. Die Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-157) ergab ebenfalls einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten. In den beiden Altersgruppen war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,011 |
| Alter ≤ 37 Jahre | 26 | 15 | | |

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

| | | | | |
|---|---------------|---------------|----------------------|-------|
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 18,12 (2,847) | 15,55 (3,109) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -5,90 (2,818) | 0,96 (3,787) | -6,86 [-15,27; 1,54] | 0,108 |
| Alter > 37 Jahre | 18 | 17 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 26,33 (3,659) | 26,39 (2,872) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 6,37 (3,036) | -1,83 (3,543) | 8,19 [0,18; 16,21] | 0,045 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-27 | | | | |

Tabelle 4-157: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,026 |
| Alter ≤ 37 Jahre | n = 24 | n = 15 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 18,67 (3,044) | 15,55 (3,109) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -6,47 (2,994) | 0,68 (3,982) | -7,15 [-16,08; 1,78] | 0,114 |
| Alter > 37 Jahre | n = 13 | n = 17 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 23,31 (4,535) | 26,39 (2,872) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 5,55 (3,752) | -2,16 (3,811) | 7,71 [-1,38; 16,80] | 0,095 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-27 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.6.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Geschlecht – RCT

4.3.1.3.2.6.2.1 Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr

EQ-5D

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstests für die mittleren Veränderungen im Indexwert und der VAS des EQ-5D keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-158). In der Sensitivitätsanalyse ergaben sich ebenfalls keine Hinweise auf mögliche Modifikationen des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-159).

Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,961 |
| Männlich | n = 36 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,80 (0,038) | 0,77 (0,078) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,02 (0,037) | -0,03 (0,070) | 0,05 [-0,10; 0,19] | 0,528 |
| Weiblich | n = 85 | n = 12 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,77 (0,022) | 0,81 (0,044) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,03 (0,027) | -0,02 (0,054) | 0,04 [-0,07; 0,15] | 0,458 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,279 |
| Männlich | n = 37 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 71,92 (2,877) | 82,14 (3,247) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 3,09 (2,301) | 2,39 (4,427) | 0,70 [-8,54; 9,93] | 0,881 |
| Weiblich | n = 84 | n = 12 | | |

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

| | | | | |
|---|---------------|---------------|----------------------|-------|
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 77,30 (1,601) | 71,08 (7,490) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 3,70 (1,651) | 9,56 (3,414) | -5,86 [-12,93; 1,22] | 0,104 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-36 und A-II-37 | | | | |

Tabelle 4-159: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht–
Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,808 |
| Männlich | n = 6 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,73 (0,155) | 0,77 (0,078) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,08 (0,104) | -0,11 (0,088) | 0,04 [-0,24; 0,31] | 0,786 |
| Weiblich | n = 10 | n = 12 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,81 (0,040) | 0,81 (0,044) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,04 (0,079) | -0,03 (0,065) | -0,01 [-0,21; 0,20] | 0,947 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,664 |
| Männlich | n = 6 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 68,00 (8,775) | 82,14 (3,247) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -6,27 (5,585) | 1,11 (4,736) | -7,38 [-21,62; 6,85] | 0,289 |
| Weiblich | n = 10 | n = 12 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 77,30 (5,633) | 71,08 (7,490) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,56 (4,008) | 9,77 (3,660) | -11,32 [-22,41; -0,23] | 0,046 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-36 und A-I-37 | | | | |

PRIMUS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstests für die mittleren Veränderungen im PRIMUS QoL und PRIMUS Activities zu Monat 12 keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-160).

In der Sensitivitätsanalyse ergab der Interaktionstest für die mittleren Veränderungen im PRIMUS QoL zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-161). Für die mittlere Veränderung im PRIMUS Activities ergab der Interaktionstest einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Bei männlichen Patienten war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Bei weiblichen Patienten war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant.

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,920 |
| Männlich | n = 29 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,28 (0,898) | 3,80 (0,970) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,46 (0,756) | -1,45 (1,522) | -0,01 [-3,14; 3,12] | 0,994 |
| Weiblich | n = 56 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,65 (0,668) | 3,00 (0,683) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,64 (0,617) | -0,85 (1,409) | 0,21 [-2,70; 3,12] | 0,887 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,738 |
| Männlich | n = 27 | n = 4 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 2,54 (0,708) | 0,75 (0,750) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,88 (0,847) | 0,48 (1,794) | 0,40 [-3,24; 4,04] | 0,829 |
| Weiblich | n = 57 | n = 6 | | |

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

| | | | | |
|---|---------------|---------------|--------------------|-------|
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 3,88 (0,541) | 3,00 (1,095) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,47 (0,679) | -1,69 (1,492) | 1,22 [-1,84; 4,28] | 0,430 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-38 und A-II-39 | | | | |

Tabelle 4-161: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,757 |
| Männlich | n = 5 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,45 (2,594) | 3,80 (0,970) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,15 (1,648) | -0,49 (1,405) | 0,64 [-3,88; 5,17] | 0,676 |
| Weiblich | n = 7 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 7,00 (2,380) | 3,00 (0,683) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,48 (1,898) | -1,15 (1,592) | 1,63 [-4,34; 7,59] | 0,540 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| Interaktionstest | | | | 0,028 |
| Männlich | n = 5 | n = 4 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 3,93 (1,841) | 0,75 (0,750) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,37 (0,597) | 1,75 (0,616) | -0,39 [-2,26; 1,48] | 0,656 |
| Weiblich | n = 7 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,29 (1,643) | 3,00 (1,095) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 3,00 (0,534) | 0,38 (0,516) | 2,62 [0,96; 4,29] | 0,005 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-38 und A-I-39 | | | | |

mFIS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-162). In der Sensitivitätsanalyse ergab sich ebenfalls kein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts (Tabelle 4-163).

Tabelle 4-162: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,659 |
| Männlich | n = 29 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 18,12 (3,222) | 15,00 (6,760) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -3,22 (2,350) | -1,56 (4,777) | -1,66 [-11,45; 8,14] | 0,737 |
| Weiblich | n = 57 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 21,28 (1,988) | 17,26 (4,941) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -2,33 (1,879) | -3,65 (4,400) | 1,32 [-7,63; 10,27] | 0,770 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-40 | | | | |

Tabelle 4-163: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,800 |
| Männlich | n = 5 | n = 5 | | |

| | | | | |
|---|----------------|---------------|----------------------|-------|
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 21,00 (10,986) | 15,00 (6,760) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 3,41 (7,610) | 1,48 (6,386) | 1,94 [-18,47; 22,35] | 0,831 |
| Weiblich | n = 7 | n = 6 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 23,43 (6,191) | 17,26 (4,941) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 3,31 (6,753) | -2,18 (6,299) | 5,49 [-15,06; 26,03] | 0,569 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-40 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.6.2.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

EQ-5D

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstests für die mittleren Veränderungen im Indexwert und der VAS des EQ-5D zu Monat 12 keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-164). Die Sensitivitätsanalyse ergab ebenfalls keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-167).

Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,267 |
| Männlich | n = 15 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,82 (0,034) | 0,87 (0,048) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,06 (0,052) | -0,11 (0,060) | 0,05 [-0,10; 0,20] | 0,522 |
| Weiblich | n = 41 | n = 33 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,75 (0,029) | 0,80 (0,031) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,01 (0,033) | 0,04 (0,038) | -0,05 [-0,14; 0,04] | 0,270 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,630 |
| Männlich | n = 16 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 78,44 (3,470) | 81,45 (4,405) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,17 (4,241) | 2,12 (4,821) | -2,29 [-14,16; 9,58] | 0,701 |
| Weiblich | n = 41 | n = 33 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 75,46 (2,600) | 78,55 (2,004) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 2,04 (2,785) | 0,89 (3,198) | 1,15 [-5,91; 8,21] | 0,746 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Potitive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-36 und B1-II-37 | | | | |

Tabelle 4-165: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,518 |
| Männlich | n = 13 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,83 (0,037) | 0,87 (0,048) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,09 (0,056) | -0,10 (0,060) | 0,01 [-0,14; 0,17] | 0,882 |
| Weiblich | n = 36 | n = 33 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,75 (0,032) | 0,80 (0,031) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,00 (0,034) | 0,05 (0,038) | -0,05 [-0,14; 0,04] | 0,290 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,439 |
| Männlich | n = 14 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 80,93 (3,276) | 81,45 (4,405) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,57 (4,431) | 2,33 (4,755) | -3,90 [-16,14; 8,34] | 0,527 |
| Weiblich | n = 36 | n = 33 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 76,08 (2,901) | 78,55 (2,004) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 2,85 (2,788) | 1,04 (3,139) | 1,81 [-5,35; 8,97] | 0,616 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-36 und B1-I-37 | | | | |

PRIMUS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstests für die mittleren Veränderungen im PRIMUS QoL und PRIMUS Activities zu Monat 120 keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-166). Die Sensitivitätsanalyse ergab ebenfalls keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-167).

Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,263 |
| Männlich | n = 10 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 2,80 (1,323) | 4,43 (1,270) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,70 (1,127) | -0,43 (1,289) | 1,13 [-2,02; 4,28] | 0,477 |
| Weiblich | n = 32 | n = 25 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,75 (0,939) | 4,84 (0,736) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,16 (0,634) | 0,72 (0,800) | -0,87 [-2,61; 0,87] | 0,321 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,728 |
| Männlich | n = 10 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 1,60 (0,833) | 3,86 (1,668) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,26 (1,634) | 0,03 (1,882) | -1,29 [-5,93; 3,35] | 0,580 |
| Weiblich | n = 34 | n = 25 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,74 (1,217) | 3,24 (0,689) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,48 (0,918) | -0,10 (1,170) | -0,38 [-2,89; 2,12] | 0,760 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-38 und B1-II-39 | | | | |

Tabelle 4-167: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,445 |
| Männlich | n = 8 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 2,25 (1,306) | 4,43 (1,270) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,01 (1,271) | -0,55 (1,290) | 0,56 [-2,83; 3,96] | 0,740 |
| Weiblich | n = 27 | n = 25 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,89 (1,084) | 4,84 (0,736) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,26 (0,683) | 0,62 (0,818) | -0,89 [-2,64; 0,87] | 0,316 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,945 |
| Männlich | n = 8 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 1,00 (0,535) | 3,86 (1,668) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,12 (1,802) | 0,47 (1,823) | -0,59 [-5,43; 4,26] | 0,810 |
| Weiblich | n = 29 | n = 25 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 3,86 (1,104) | 3,24 (0,689) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,37 (0,950) | 0,40 (1,161) | -0,77 [-3,21; 1,66] | 0,528 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-38 und B1-I-39 | | | | |

mFIS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-168). Die Sensitivitätsanalyse ergab ebenfalls keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten (Tabelle 4-169).

Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,340 |
| Männlich | n = 11 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 11,36 (3,262) | 15,94 (4,618) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 3,80 (4,527) | -1,42 (5,313) | 5,21 [-7,24; 17,67] | 0,406 |
| Weiblich | n = 33 | n = 25 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 24,85 (2,649) | 22,81 (2,600) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,17 (2,570) | 0,37 (3,238) | -1,54 [-8,53; 5,44] | 0,660 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-40 | | | | |

Tabelle 4-169: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,375 |
| Männlich | n = 9 | n = 7 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 8,56 (3,078) | 15,94 (4,618) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 2,08 (5,213) | -2,66 (5,458) | 4,74 [-8,95; 18,42] | 0,491 |
| Weiblich | n = 28 | n = 25 | | |

| | | | | |
|---|---------------|---------------|---------------------|-------|
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 24,07 (2,860) | 22,81 (2,600) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -2,89 (2,851) | -0,79 (3,426) | -2,11 [-9,36; 5,15] | 0,563 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-40 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.6.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Krankheitsschwere – RCT

4.3.1.3.2.6.3.1 Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr

EQ-5D

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im Indexwert des EQ-5D zu Monat 12 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-170). In beiden Subgruppen war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Für die mittlere Veränderung in der VAS des EQ-5D zu Monat 12 ergab der Interaktionstest einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-170). Dieser signifikante Interaktionstest ist jedoch aufgrund der äußerst geringen Fallzahl und damit einhergehender auffällig hoher Zunahme des VAS-Wertes im IFN-Arm der Subgruppe mit EDSS > 3,5 nicht sinnvoll interpretierbar.

Die Sensitivitätsanalyse ergab für die mittlere Veränderung in der VAS keinen Hinweis mehr auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere (Tabelle 4-171). Für die mittlere Veränderung im Indexwert des EQ-5D ergab der Interaktionstest ebenfalls einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des

Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten. In beiden Subgruppen war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,097 |
| EDSS $\leq 3,5$ | n = 95 | n = 15 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,81 (0,021) | 0,82 (0,045) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,04 (0,028) | 0,04 (0,049) | 0,01 [–0,09; 0,10] | 0,914 |
| EDSS > 3,5 | n = 26 | n = 4 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,67 (0,038) | 0,70 (0,054) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | –0,01 (0,040) | –0,19 (0,091) | 0,19 [–0,00; 0,38] | 0,054 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,048 |
| EDSS $\leq 3,5$ | n = 95 | n = 15 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 78,91 (1,354) | 83,67 (2,313) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 3,24 (1,753) | 3,58 (3,190) | –0,34 [–6,47; 5,78] | 0,912 |
| EDSS > 3,5 | n = 26 | n = 4 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 63,77 (3,638) | 43,25 (13,250) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 3,81 (2,544) | 18,51 (6,137) | –14,70 [–27,24; –2,15] | 0,022 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-49 und A-II-50 | | | | |

Tabelle 4-171: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,147 |
| EDSS \leq 3,5 | n = 12 | n = 15 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,84 (0,039) | 0,82 (0,045) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,07 (0,063) | -0,04 (0,054) | -0,04 [-0,20; 0,12] | 0,624 |
| EDSS > 3,5 | n = 4 | n = 4 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,58 (0,202) | 0,70 (0,054) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,04 (0,115) | -0,21 (0,117) | 0,24 [-0,11; 0,59] | 0,158 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,701 |
| EDSS \leq 3,5 | n = 12 | n = 15 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 78,00 (4,791) | 83,67 (2,313) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -3,94 (3,589) | 3,81 (3,196) | -7,74 [-17,25; 1,76] | 0,104 |
| EDSS > 3,5 | n = 4 | n = 4 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 61,25 (11,614) | 43,25 (13,250) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 3,09 (6,552) | 15,42 (8,404) | -12,34 [-34,01; 9,34] | 0,246 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-49 und A-I-50 | | | | |

PRIMUS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im PRIMUS Activities zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-172). Für die mittlere Veränderung im PRIMUS QoL zu Monat 12 ergab der Interaktionstest einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere. Dieser signifikante Interaktionstest ist jedoch aufgrund der äußerst

geringen Fallzahl (n = 2) im IFN-Arm der Subgruppe mit EDSS > 3,5 nicht sinnvoll interpretierbar. Die Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-173) ergab keine hiervon abweichenden Ergebnisse.

Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,049 |
| EDSS \leq 3,5 | n = 68 | n = 9 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 3,98 (0,531) | 3,44 (0,689) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,54 (0,559) | -1,66 (1,113) | 1,12 [-1,08; 3,31] | 0,315 |
| EDSS > 3,5 | n = 17 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 10,00 (1,025) | 3,00 (0,000) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,85 (0,929) | 2,23 (2,226) | -4,08 [-8,79; 0,63] | 0,089 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,525 |
| EDSS \leq 3,5 | n = 67 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 2,40 (0,380) | 1,38 (0,778) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,27 (0,660) | -0,64 (1,326) | 0,37 [-2,22; 2,97] | 0,775 |
| EDSS > 3,5 | n = 17 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 7,57 (1,082) | 5,00 (0,000) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,46 (1,124) | -1,78 (2,521) | 2,24 [-2,99; 7,47] | 0,397 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-51 und A-II-52 | | | | |

Tabelle 4-173: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,151 |
| EDSS $\leq 3,5$ | n = 9 | n = 9 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,03 (1,849) | 3,44 (0,689) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,17 (1,177) | -0,84 (1,173) | 1,01 [-1,24; 3,26] | 0,282 |
| EDSS > 3,5 | n = 3 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 12,00 (1,732) | 3,00 (0,000) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,58 (2,655) | 3,04 (2,554) | -4,63 [-12,75; 3,50] | 0,232 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,607 |
| EDSS $\leq 3,5$ | n = 9 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 3,67 (1,434) | 1,38 (0,778) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 2,40 (0,597) | 1,12 (0,614) | 1,28 [-0,62; 3,18] | 0,156 |
| EDSS > 3,5 | n = 3 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,55 (2,068) | 5,00 (0,000) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,35 (0,974) | 0,91 (1,104) | 0,44 [-2,73; 3,61] | 0,761 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-51 und A-I-52 | | | | |

mFIS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-174). Die Sensitivitätsanalyse ergab keine hiervon abweichenden Ergebnisse (Tabelle 4-175).

Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,822 |
| EDSS $\leq 3,5$ | n = 68 | n = 9 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 15,86 (1,698) | 16,29 (4,613) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -2,05 (1,851) | -2,24 (3,649) | 0,19 [-7,00; 7,38] | 0,958 |
| EDSS > 3,5 | n = 18 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 36,67 (2,511) | 16,00 (8,000) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -4,77 (3,015) | -3,05 (7,298) | -1,72 [-17,08; 13,63] | 0,824 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-53 | | | | |

Tabelle 4-175: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,759 |
| EDSS $\leq 3,5$ | n = 9 | n = 9 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 14,89 (5,168) | 16,29 (4,613) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 3,34 (5,338) | 0,44 (5,419) | 2,91 [-12,09; 17,90] | 0,667 |
| EDSS > 3,5 | n = 3 | n = 2 | | |

| | | | | |
|---|----------------|---------------|-----------------------|-------|
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 45,00 (3,606) | 16,00 (8,000) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,67 (12,069) | 0,23 (10,152) | -1,90 [-35,24; 31,43] | 0,902 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-53 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.6.3.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

EQ-5D

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im Indexwert des EQ-5D zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-176). Für die mittlere Veränderung in der VAS des EQ-5D ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten. In beiden Subgruppen war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. In der Sensitivitätsanalyse ergaben die Interaktionstests für die mittleren Veränderungen im Indexwert und der VAS des EQ-5D keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-177).

Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,571 |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 44 | n = 41 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,79 (0,023) | 0,83 (0,027) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,00 (0,033) | 0,01 (0,035) | -0,01 [-0,10; 0,07] | 0,739 |
| EDSS > 3,5 | n = 12 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,68 (0,062) | 0,74 (0,141) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,10 (0,056) | -0,16 (0,106) | 0,06 [-0,18; 0,29] | 0,628 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,180 |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 45 | n = 41 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 77,89 (2,328) | 79,59 (1,966) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 2,32 (2,753) | 2,02 (2,829) | 0,30 [-5,73; 6,33] | 0,920 |
| EDSS > 3,5 | n = 12 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 70,33 (4,613) | 75,00 (2,887) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,71 (4,568) | -14,98 (8,252) | 13,27 [-4,86; 31,40] | 0,149 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-49 und B1-II-50 | | | | |

Tabelle 4-177: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere– Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,716 |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 38 | n = 41 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,80 (0,026) | 0,83 (0,027) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,00 (0,034) | 0,02 (0,035) | –0,01 [–0,10; 0,07] | 0,740 |
| EDSS > 3,5 | n = 11 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,69 (0,067) | 0,74 (0,141) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | –0,12 (0,058) | –0,15 (0,105) | 0,03 [–0,20; 0,26] | 0,788 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,301 |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 39 | n = 41 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 79,56 (2,493) | 79,59 (1,966) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 3,09 (2,777) | 2,09 (2,781) | 1,00 [–5,15; 7,16] | 0,744 |
| EDSS > 3,5 | n = 11 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 69,91 (5,032) | 75,00 (2,887) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | –2,81 (4,613) | –13,85 (8,130) | 11,04 [–7,04; 29,12] | 0,227 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-49 und B1-I-50 | | | | |

PRIMUS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstests für die mittleren Veränderungen im PRIMUS QoL und PRIMUS Activities zu Monat 12 keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-178). Die Sensitivitätsanalyse ergab ebenfalls keine Hinweise (Tabelle 4-179).

Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,825 |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 34 | n = 29 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,41 (0,862) | 4,55 (0,671) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,13 (0,649) | 0,34 (0,775) | -0,47 [-2,16; 1,23] | 0,584 |
| EDSS > 3,5 | n = 8 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 7,75 (1,849) | 6,67 (1,667) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,61 (1,194) | 1,58 (1,864) | -0,97 [-5,24; 3,29] | 0,650 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,551 |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 36 | n = 29 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 3,47 (1,149) | 2,59 (0,363) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,12 (0,883) | -0,45 (1,090) | -0,67 [-3,01; 1,67] | 0,570 |
| EDSS > 3,5 | n = 8 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,50 (1,180) | 11,00 (4,163) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,53 (1,680) | 4,16 (2,727) | -2,62 [-8,70; 3,45] | 0,392 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-51 und B1-II-52 | | | | |

Tabelle 4-179: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,963 |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 28 | n = 29 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,43 (1,001) | 4,55 (0,671) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,48 (0,701) | 0,23 (0,788) | -0,71 [-2,43; 1,01] | 0,410 |
| EDSS > 3,5 | n = 7 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 7,57 (2,125) | 6,67 (1,667) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,74 (1,247) | 1,57 (1,841) | -0,82 [-5,15; 3,50] | 0,705 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,782 |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 30 | n = 29 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 2,50 (1,012) | 2,59 (0,363) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,82 (0,944) | 0,06 (1,103) | -0,88 [-3,21; 1,45] | 0,452 |
| EDSS > 3,5 | n = 7 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,43 (1,360) | 11,00 (4,163) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,48 (1,743) | 3,27 (2,687) | -1,78 [-7,86; 4,29] | 0,558 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-51 und B1-I-52 | | | | |

mFIS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im mFIS keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten (Tabelle 4-180). Die Sensitivitätsanalyse ergab ebenfalls keine Hinweise (Tabelle 4-181).

Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,559 |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 36 | n = 29 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 20,81 (2,556) | 21,54 (2,327) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,72 (2,561) | -0,24 (3,083) | -1,48 [-8,17; 5,20] | 0,659 |
| EDSS > 3,5 | n = 8 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 24,50 (5,606) | 19,00 (11,504) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 6,37 (4,749) | 2,43 (7,522) | 3,94 [-13,20; 21,08] | 0,648 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-53 | | | | |

Tabelle 4-181: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| Interaktionstest ^b | | | | 0,400 |
| EDSS ≤ 3,5 | n = 30 | n = 29 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 19,47 (2,766) | 21,54 (2,327) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -4,25 (2,833) | -1,49 (3,217) | -2,77 [-9,71; 4,18] | 0,428 |
| EDSS > 3,5 | n = 7 | n = 3 | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 23,86 (6,431) | 19,00 (11,504) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 6,64 (5,093) | 1,21 (7,606) | 5,43 [-12,40; 23,26] | 0,545 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-53 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.6.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Zentren und Ländern – RCT

4.3.1.3.2.6.4.1 Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr

EQ-5D

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (\geq 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im Indexwert des EQ-5D zu Monat 12 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte, wenn der Effekt „Deutschland vs. andere Länder“ untersucht wurde (Tabelle 4-182). Die Interaktionstests ergaben Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte, wenn die Effekte „alle Zentren“ bzw. „alle Länder“ untersucht wurden. Aufgrund der Vielzahl der Zentren und der zu erwartenden äußerst kleinen Fallzahlen wird auf eine Darstellung und Interpretation auf der Ebene einzelner Zentren verzichtet. Die äußerst geringen Fallzahlen in den einzelnen Ländern erlauben ebenfalls keine sinnvolle Interpretation.

Der Interaktionstest für die mittlere Veränderung in der VAS des EQ-5D zu Monat 12 ergab keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums-

oder Ländereffekte, wenn der Effekt „Deutschland vs. andere Länder“ untersucht wurde (Tabelle 4-182). Die Interaktionstests ergaben einen Beleg für bzw. einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte, wenn die Effekte „alle Zentren“ bzw. „alle Länder“ untersucht wurden. Aufgrund der Vielzahl der Zentren und der zu erwartenden äußerst kleinen Fallzahlen wird auf eine Darstellung und Interpretation auf der Ebene einzelner Zentren verzichtet. Die äußerst geringen Fallzahlen in den einzelnen Ländern erlauben ebenfalls keine sinnvolle Interpretation.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-183) bestätigen im Wesentlichen die Ergebnisse der primären Analyse.

Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| Interaktionstest ^b – alle Zentren | | | | 0,038 |
| Interaktionstest ^b – alle Länder | | | | 0,005 |
| Interaktionstest ^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,435 |
| Deutschland | n = 25 | n = 2 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 0,79 (0,031) | 0,73 (0,000) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,01 (0,032) | 0,02 (0,113) | -0,04 [-0,27; 0,20] | 0,757 |
| Südkorea | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 0,73 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,26 (0,160) | — | — | — |
| Tschechien | n = 1 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 0,71 (—) | 0,62 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,09 (0,160) | -0,04 (0,161) | -0,05 [-0,50; 0,40] | 0,826 |
| Großbritannien | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 1,00 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,05 (0,161) | — | — | — |
| Österreich | n = 10 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 0,78 (0,040) | 0,69 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,00 (0,051) | -0,02 (0,160) | 0,02 [-0,31; 0,35] | 0,911 |
| Griechenland | n = 3 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 0,74 (0,111) | 0,66 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,02 (0,093) | -0,03 (0,161) | 0,01 [-0,36; 0,37] | 0,968 |
| Belgien | n = 4 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 0,83 (0,064) | 0,85 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,03 (0,080) | -0,91 (0,160) | 0,94 [0,58; 1,29] | <0,001 |
| Argentinien | n = 6 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 0,85 (0,051) | 1,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,10 (0,066) | 0,05 (0,161) | 0,04 [-0,30; 0,39] | 0,797 |
| Ungarn | n = 4 | n = 0 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 0,80 (0,115) | — | | |

| | | | | |
|---|---------------|---------------|-----------------------|-------|
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,05 (0,080) | — | — | — |
| Portugal | n = 6 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 0,80 (0,061) | 0,78 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,09 (0,065) | -0,00 (0,160) | 0,09 [-0,25; 0,44] | 0,591 |
| Ägypten | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Frankreich | n = 7 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 0,78 (0,105) | 1,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,08 (0,061) | 0,05 (0,161) | 0,03 [-0,31; 0,37] | 0,854 |
| Brasilien | n = 6 | n = 2 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 0,89 (0,053) | 1,00 (0,000) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,01 (0,066) | 0,05 (0,114) | -0,06 [-0,32; 0,20] | 0,670 |
| Australien | n = 5 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 0,92 (0,048) | 0,80 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,07 (0,072) | 0,21 (0,160) | -0,28 [-0,62; 0,07] | 0,120 |
| Kanada | n = 2 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 0,77 (0,026) | 0,73 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,12 (0,113) | -0,01 (0,160) | -0,10 [-0,49; 0,29] | 0,600 |
| Spanien | n = 10 | n = 0 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 0,70 (0,099) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,02 (0,051) | — | — | — |
| Vereinigte Staaten | n = 11 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 0,74 (0,089) | 0,85 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,05 (0,048) | -0,02 (0,160) | -0,03 [-0,37; 0,30] | 0,843 |
| Italien | n = 19 | n = 5 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 0,72 (0,060) | 0,75 (0,113) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,04 (0,037) | -0,04 (0,072) | 0,08 [-0,08; 0,24] | 0,345 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| Interaktionstest^b – alle Zentren | | | | 0,028 |
| Interaktionstest^b – alle Länder | | | | 0,163 |
| Interaktionstest^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,891 |
| Deutschland | n = 24 | n = 2 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 74,38 (2,899) | 77,50 (7,500) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,23 (2,138) | 2,99 (7,404) | -1,76 [-17,03; 13,52] | 0,820 |
| Südkorea | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 90,00 (—) | — | | |

| | | | | |
|--|----------------|----------------|-------------------------|--------|
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 13,68 (10,508) | — | — | — |
| Tschechien | n = 1 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 70,00 (—) | 55,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 8,58 (10,475) | 14,75 (10,548) | -6,17 [-35,58; 23,23] | 0,678 |
| Großbritannien | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 90,00 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -1,32 (10,508) | — | — | — |
| Österreich | n = 10 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 68,50 (5,710) | 85,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 7,79 (3,340) | 5,40 (10,486) | 2,39 [-19,47; 24,25] | 0,829 |
| Griechenland | n = 3 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 66,67 (8,819) | 75,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,61 (6,070) | -0,15 (10,469) | -0,46 [-24,44; 23,52] | 0,970 |
| Belgien | n = 4 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 76,75 (4,151) | 8,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -4,70 (5,235) | 44,76 (11,293) | -49,46 [-74,18; -24,74] | <0,001 |
| Argentinien | n = 6 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 90,00 (2,236) | 90,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 4,84 (4,368) | 10,68 (10,508) | -5,83 [-28,25; 16,58] | 0,607 |
| Ungarn | n = 4 | n = 0 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 72,50 (7,773) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,79 (5,238) | — | — | — |
| Portugal | n = 6 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 72,83 (9,057) | 80,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 3,13 (4,277) | 6,13 (10,473) | -2,99 [-25,42; 19,43] | 0,792 |
| Ägypten | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Frankreich | n = 8 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 71,25 (6,597) | 95,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 6,14 (3,711) | 9,95 (10,540) | -3,81 [-26,01; 18,40] | 0,735 |
| Brasilien | n = 6 | n = 2 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 85,83 (3,745) | 90,00 (0,000) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 9,45 (4,322) | 10,18 (7,458) | -0,73 [-17,68; 16,22] | 0,932 |
| Australien | n = 5 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 83,60 (5,609) | 75,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 1,44 (4,709) | 4,85 (10,469) | -3,41 [-26,16; 19,35] | 0,767 |
| Kanada | n = 2 | n = 1 | | |

| | | | | |
|---|---------------|----------------|-----------------------|-------|
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 82,50 (2,500) | 80,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 4,26 (7,415) | -8,87 (10,473) | 13,14 [-12,28; 38,55] | 0,308 |
| Spanien | n = 10 | n = 0 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 72,70 (6,726) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,46 (3,316) | — | — | — |
| Vereinigte Staaten | n = 11 | n = 1 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 77,91 (4,705) | 80,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 2,41 (3,160) | 1,13 (10,473) | 1,28 [-20,39; 22,96] | 0,907 |
| Italien | n = 19 | n = 5 | | |
| Mittelwert bei Studienbeginn (SE) | 74,11 (3,468) | 74,00 (10,296) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 3,94 (2,404) | 1,20 (4,683) | 2,74 [-7,69; 13,17] | 0,603 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-62, A-II-63, A-II-75 und A-II-76 | | | | |

Tabelle 4-183: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| Interaktionstest^b – alle Zentren | | | | 0,099 |
| Interaktionstest^b – alle Länder | | | | 0,067 |
| Interaktionstest^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,519 |
| Südkorea | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | — | — | — | — |
| Tschechische Republik | n = 0 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | 0,62 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | — | -0,04 (0,143) | — | — |
| Großbritannien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | — | — | — | — |
| Österreich | n = 1 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,74 (—) | 0,69 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | -0,38 (0,138) | -0,02 (0,139) | -0,35 [-0,78; 0,08] | 0,098 |
| Griechenland | n = 0 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | 0,66 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | — | -0,03 (0,141) | — | — |
| Belgien | n = 1 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,85 (—) | 0,85 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | -0,11 (0,138) | -0,91 (0,138) | 0,80 [0,37; 1,23] | 0,002 |
| Argentinien | n = 0 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | 1,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | — | 0,05 (0,145) | — | — |
| Ungarn | 0 | 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | — | — | — | — |
| Portugal | n = 1 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,85 (—) | 0,78 (—) | | |

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

| | | | | |
|---|---------------|---------------|---------------------|-------|
| Mittlere Veränderung (SE) | 0,02 (0,138) | -0,00 (0,137) | 0,02 [-0,41; 0,45] | 0,930 |
| Ägypten | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | — | — | — | — |
| Frankreich | n = 1 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,81 (—) | 1,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | 0,04 (0,137) | 0,05 (0,145) | -0,01 [-0,45; 0,43] | 0,960 |
| Brasilien | n = 1 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,69 (—) | 1,00 (0,000) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | 0,05 (0,139) | 0,05 (0,108) | -0,01 [-0,41; 0,40] | 0,976 |
| Australien | n = 1 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 1,00 (—) | 0,80 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | 0,05 (0,145) | 0,21 (0,137) | -0,15 [-0,59; 0,29] | 0,457 |
| Kanada | n = 0 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | 0,73 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | — | -0,02 (0,138) | — | — |
| Spanien | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | -0,02 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | -0,20 (0,228) | — | — | — |
| Vereinigte Staaten | 3 | 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,86 (0,069) | 0,85 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | 0,06 (0,081) | -0,02 (0,138) | 0,08 [-0,27; 0,43] | 0,609 |
| Deutschland | n = 4 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,88 (0,071) | 0,73 (0,000) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | -0,06 (0,072) | 0,02 (0,098) | -0,08 [-0,35; 0,20] | 0,544 |
| Italien | n = 2 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,70 (0,114) | 0,75 (0,113) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) | -0,04 (0,099) | -0,04 (0,062) | 0,00 [-0,25; 0,26] | 0,975 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| Interaktionstest^b – alle Zentren | | | | 0,287 |
| Interaktionstest^b – alle Länder | | | | 0,443 |
| Interaktionstest^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,762 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-62, A-I-63, A-I-75 und A-I-76 | | | | |

PRIMUS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstests für die mittleren Veränderungen im PRIMUS QoL und PRIMUS Activities zu Monat 12 keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte, wenn der Effekt „Deutschland vs. andere Länder“ untersucht wurde. (Tabelle 4-184). Wenn der Effekt „alle Zentren“ untersucht wurde, ergaben die Interaktionstests einen Hinweis (PRIMUS QoL) auf bzw. einen Beleg (PRIMUS Activities) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte. Aufgrund der Vielzahl der Zentren und der zu erwartenden äußerst kleinen Fallzahlen wird auf eine Darstellung und Interpretation auf der Ebene einzelner Zentren verzichtet. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-185) bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse.

Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--|---------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| Interaktionstest ^b – alle Zentren | | | | 0,126 |
| Interaktionstest ^b – alle Länder | | | | 0,465 |
| Interaktionstest ^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,329 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| Interaktionstest ^b – alle Zentren | | | | < 0,001 |
| Interaktionstest ^b – alle Länder | | | | 0,969 |
| Interaktionstest ^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,430 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$. Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-64, A-II-65, A-II-77 und A-II-78 | | | | |

Tabelle 4-185: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|---------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| Interaktionstest ^b – alle Zentren | | | | 0,485 |
| Interaktionstest ^b – alle Länder | | | | 0,846 |
| Interaktionstest ^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,903 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| Interaktionstest ^b – alle Zentren | | | | < 0,001 |
| Interaktionstest ^b – alle Länder | | | | 0,595 |
| Interaktionstest ^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,685 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-64, A-I-65, A-I-77 und A-I-78 | | | | |

mFIS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten hatten, ergaben die Interaktionstests für die mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte, wenn die Effekt „Deutschland vs. andere Länder“ bzw. „alle Länder“ untersucht wurden (Tabelle 4-186). Der Interaktionstest ergab einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte, wenn der Effekt „alle Zentren“ untersucht wurde. Aufgrund der Vielzahl der Zentren und der zu erwartenden äußerst kleinen Fallzahlen wird auf eine Darstellung und Interpretation auf der Ebene einzelner Zentren verzichtet. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-187) bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse.

Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 140) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| Interaktionstest ^b – alle Zentren | | | | 0,192 |
| Interaktionstest ^b – alle Länder | | | | 0,893 |
| Interaktionstest ^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,480 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-II-66 und A-II-79 | | | | |

Tabelle 4-187: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 17) | IFN-beta 1a i. m. (N = 25) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| Interaktionstest ^b – alle Zentren | | | | 0,097 |
| Interaktionstest ^b – alle Länder | | | | 0,972 |
| Interaktionstest ^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,826 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-I-66 und A-I-79 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.6.4.2 Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

EQ-5D

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung in der VAS des EQ-5D zu Monat 12 keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte (Tabelle 4-188).

Für die mittlere Veränderung im Indexwert des EQ-5D ergab der Interaktionstest einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte, wenn der Effekt „alle Länder“ untersucht wurde. Wurde der Effekt „Deutschland vs. andere Länder“ untersucht, so ergab der Interaktionstest keinen Hinweis mehr auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-189) bestätigen im Wesentlichen die Ergebnisse der primären Analyse.

Tabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| Interaktionstest^b – alle Zentren | | | | 0,294 |
| Interaktionstest^b – alle Länder | | | | 0,025 |
| Interaktionstest^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,276 |
| Deutschland | n = 13 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,79 (0,036) | 0,84 (0,041) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,07 (0,046) | 0,04 (0,050) | 0,03 [-0,11; 0,17] | 0,660 |
| Südkorea | n = 2 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,79 (0,063) | 0,87 (0,127) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,11 (0,117) | -0,00 (0,096) | 0,11 [-0,19; 0,41] | 0,468 |
| Tschechien | n = 2 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 1,00 (0,000) | 1,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,09 (0,119) | -0,12 (0,167) | 0,20 [-0,20; 0,61] | 0,318 |
| Großbritannien | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,80 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,00 (0,166) | — | — | — |
| Österreich | n = 4 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,83 (0,063) | 0,84 (0,049) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,03 (0,083) | 0,00 (0,059) | 0,03 [-0,18; 0,23] | 0,804 |
| Griechenland | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Belgien | n = 2 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,84 (0,155) | 0,90 (0,102) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,12 (0,117) | -0,06 (0,118) | -0,06 [-0,39; 0,27] | 0,698 |
| Argentinien | n = 1 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,62 (—) | 0,90 (0,102) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,07 (0,167) | -0,08 (0,118) | 0,01 [-0,40; 0,42] | 0,970 |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Ungarn | n = 0 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | 0,85 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | 0,17 (0,166) | — | — |
| Portugal | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Ägypten | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Frankreich | n = 5 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,84 (0,050) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,06 (0,074) | — | — | — |
| Brasilien | n = 3 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,71 (0,029) | 0,77 (0,024) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,09 (0,096) | 0,13 (0,096) | -0,22 [-0,49; 0,05] | 0,114 |
| Australien | n = 2 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,90 (0,102) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,04 (0,118) | — | — | — |
| Kanada | n = 4 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,63 (0,182) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,28 (0,085) | — | — | — |
| Spanien | n = 3 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,67 (0,206) | 0,91 (0,091) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,51 (0,097) | 0,05 (0,097) | -0,56 [-0,83; -0,28] | <0,001 |
| Vereinigte Staaten | n = 9 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,71 (0,055) | 0,68 (0,059) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,02 (0,056) | -0,06 (0,075) | 0,03 [-0,15; 0,22] | 0,731 |
| Italien | n = 5 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,72 (0,029) | 0,71 (0,154) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,06 (0,075) | 0,07 (0,075) | -0,01 [-0,22; 0,20] | 0,926 |
| EQ-5D-VAS | | | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Interaktionstest^b – alle Zentren | | | | 0,598 |
| Interaktionstest^b – alle Länder | | | | 0,409 |
| Interaktionstest^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,427 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$. Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-62, B1-II-63, B1-II-75 und B1-II-76 | | | | |

Tabelle 4-189: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im EQ-5D zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| EQ-5D-Indexwert | | | | |
| Interaktionstest^b – alle Zentren | | | | 0,303 |
| Interaktionstest^b – alle Länder | | | | 0,030 |
| Interaktionstest^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,437 |
| Südkorea | n = 2 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,79 (0,063) | 0,87 (0,127) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,11 (0,116) | –0,00 (0,095) | 0,11 [–0,19; 0,41] | 0,459 |
| Tschechische Republik | n = 2 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 1,00 (0,000) | 1,00 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,08 (0,118) | –0,12 (0,166) | 0,20 [–0,20; 0,61] | 0,314 |
| Großbritannien | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,80 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,00 (0,164) | — | n. e. | n. e. |
| Österreich | n = 4 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,83 (0,063) | 0,84 (0,049) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,02 (0,082) | –0,00 (0,058) | 0,03 [–0,18; 0,23] | 0,801 |
| Griechenland | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | n. e. | n. e. |
| Belgien | n = 2 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,84 (0,155) | 0,90 (0,102) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | –0,13 (0,116) | –0,06 (0,117) | –0,06 [–0,39; 0,26] | 0,700 |
| Argentinien | n = 1 | n = 2 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,62 (—) | 0,90 (0,102) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | –0,07 (0,165) | –0,08 (0,117) | 0,01 [–0,39; 0,42] | 0,952 |
| Ungarn | n = 0 | n = 1 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | 0,85 (—) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | 0,17 (0,164) | n. e. | n. e. |
| Portugal | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | n. e. | n. e. |
| Ägypten | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | n. e. | n. e. |
| Frankreich | n = 4 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,87 (0,044) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,08 (0,083) | — | n. e. | n. e. |
| Brasilien | n = 3 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,71 (0,029) | 0,77 (0,024) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,09 (0,095) | 0,13 (0,095) | -0,22 [-0,48; 0,05] | 0,113 |
| Australien | n = 2 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,90 (0,102) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,04 (0,117) | — | n. e. | n. e. |
| Kanada | n = 2 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,47 (0,380) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,20 (0,122) | — | n. e. | n. e. |
| Spanien | n = 3 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,67 (0,206) | 0,91 (0,091) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,51 (0,096) | 0,05 (0,096) | -0,55 [-0,83; -0,28] | <0,001 |
| Vereinigte Staaten | n = 7 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,73 (0,069) | 0,68 (0,059) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,03 (0,063) | -0,06 (0,075) | 0,02 [-0,17; 0,22] | 0,811 |
| Deutschland | n = 11 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,81 (0,034) | 0,84 (0,041) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,06 (0,050) | 0,04 (0,050) | 0,02 [-0,12; 0,16] | 0,788 |
| Italien | n = 5 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,72 (0,029) | 0,71 (0,154) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 0,06 (0,074) | 0,07 (0,074) | -0,01 [-0,22; 0,20] | 0,925 |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| Interaktionstest^b – alle Zentren | | | | 0,645 |
| Interaktionstest^b – alle Länder | | | | 0,406 |
| Interaktionstest^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,307 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$. Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-62, B1-I-63, B1-I-75 und B1-I-76 | | | | |

PRIMUS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im PRIMUS QoL zu Monat 12 einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte, wenn die Effekte „alle Zentren“ bzw. „alle Länder“ untersucht wurden (Tabelle 4-190). Aufgrund der Vielzahl der Zentren und Länder und der zu erwartenden äußerst kleinen Fallzahlen sind die Ergebnisse jedoch nicht sinnvoll interpretierbar. Der Interaktionstest ergab einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte, wenn der Effekt „Deutschland vs. andere Länder“ untersucht wurde. In beiden Subgruppen war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Nicht dargestellt sind die Ergebnisse in den einzelnen Ländern trotz des Hinweises auf eine Modifikation des Behandlungseffekts durch „alle Länder“, da dies durch den übergeordneten Effekt „Deutschland vs. andere Länder“ bereits abgedeckt ist.

Für die mittlere Veränderung im PRIMUS Activities zu Monat 12 ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Ländereffekte, jedoch keinen Hinweis mehr, wenn der Effekt „Deutschland vs. andere Länder“ untersucht wurde (Tabelle 4-190). Aufgrund der Vielzahl der Länder und der zu erwartenden äußerst kleinen Fallzahlen sind die Ergebnisse jedoch nicht sinnvoll interpretierbar.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-191) bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse.

Tabelle 4-190: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| Interaktionstest ^b – alle Zentren | | | | 0,043 |
| Interaktionstest ^b – alle Länder | | | | 0,041 |
| Interaktionstest ^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,155 |
| Deutschland vs. andere Länder | | | | |
| Deutschland | n = 13 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 3,46 (0,971) | 3,91 (1,040) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -1,16 (0,850) | 0,32 (0,919) | -1,48 [-3,96; 1,00] | 0,239 |
| Andere Länder | n = 29 | n = 21 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,76 (1,055) | 5,19 (0,792) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 0,46 (0,568) | -0,25 (0,663) | 0,71 [-1,03; 2,45] | 0,419 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| Interaktionstest ^b – alle Zentren | | | | 0,595 |
| Interaktionstest ^b – alle Länder | | | | 0,124 |
| Interaktionstest ^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,950 |
| Deutschland | n = 13 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 1,15 (0,576) | 2,09 (0,579) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -1,50 (1,224) | -0,29 (1,307) | -1,20 [-4,73; 2,32] | 0,497 |
| Südkorea | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Tschechien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Großbritannien | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,00 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -2,72 (4,313) | — | — | — |
| Österreich | n = 5 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 3,00 (1,483) | 4,00 (1,427) | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 2,26 (1,922) | 1,18 (1,518) | 1,07 [-3,82; 5,97] | 0,662 |
| Griechenland | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Belgien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Argentinien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Ungarn | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Portugal | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Ägypten | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Frankreich | n = 5 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 1,00 (1,000) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -1,79 (1,943) | — | — | — |
| Brasilien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Australien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Kanada | n = 4 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 10,25 (6,860) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -1,54 (2,260) | — | — | — |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Spanien | n = 3 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 8,00 (2,646) | 0,33 (0,333) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 5,75 (2,522) | -1,81 (2,507) | 7,56 [0,36; 14,76] | 0,040 |
| Vereinigte Staaten | n = 9 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 3,89 (1,033) | 6,40 (2,676) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,34 (1,431) | 2,52 (1,942) | -2,87 [-7,68; 1,95] | 0,239 |
| Italien | n = 4 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 10,50 (6,171) | 4,00 (0,775) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -2,60 (2,269) | 0,58 (1,920) | -3,19 [-9,11; 2,74] | 0,287 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-64, B1-II-65, B1-II-77 und B1-II-78 | | | | |

Tabelle 4-191: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im PRIMUS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| PRIMUS QoL | | | | |
| Interaktionstest^b – alle Zentren | | | | 0,068 |
| Interaktionstest^b – alle Länder | | | | 0,042 |
| Interaktionstest^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,241 |
| Südkorea | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Tschechische Republik | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Großbritannien | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 1,00 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,55 (2,827) | — | n. e. | n. e. |
| Österreich | n = 5 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 7,00 (2,811) | 4,38 (1,085) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,70 (1,268) | -1,33 (0,993) | 0,62 [-2,62; 3,86] | 0,702 |
| Griechenland | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Belgien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Argentinien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Ungarn | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Portugal | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Ägypten | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Frankreich | n = 4 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,25 (0,250) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,16 (1,460) | — | n. e. | n. e. |
| Brasilien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Australien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Kanada | n = 2 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 8,00 (8,000) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 2,44 (2,003) | — | n. e. | n. e. |
| Spanien | n = 2 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 6,00 (6,000) | 2,67 (1,202) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 3,65 (1,987) | -1,98 (1,632) | 5,64 [0,47; 10,81] | 0,033 |
| Vereinigte Staaten | n = 6 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,67 (2,525) | 7,60 (2,182) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,06 (1,148) | -0,22 (1,277) | 0,16 [-3,27; 3,58] | 0,926 |
| Deutschland | n = 11 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 3,45 (1,056) | 3,91 (1,040) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,25 (0,856) | 0,31 (0,851) | -1,57 [-3,97; 0,83] | 0,196 |
| Italien | n = 4 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 10,00 (2,121) | 5,60 (1,400) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,53 (1,471) | 2,50 (1,257) | -4,03 [-7,88; -0,17] | 0,041 |
| PRIMUS Activities | | | | |
| Interaktionstest^b – alle Zentren | | | | 0,696 |
| Interaktionstest^b – alle Länder | | | | 0,139 |
| Interaktionstest^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,969 |
| Südkorea | n = 0 | n = 0 | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Tschechische Republik | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Großbritannien | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,00 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,68 (4,104) | — | n. e. | n. e. |
| Österreich | n = 5 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 3,00 (1,483) | 4,00 (1,427) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 2,65 (1,826) | 1,35 (1,446) | 1,29 [-3,38; 5,96] | 0,582 |
| Griechenland | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Belgien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Argentinien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Ungarn | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Portugal | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Ägypten | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Frankreich | n = 4 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,00 (0,000) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,68 (2,086) | — | n. e. | n. e. |
| Brasilien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Australien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Kanada | n = 2 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 4,50 (4,500) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,39 (2,890) | — | n. e. | n. e. |
| Spanien | n = 3 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 8,00 (2,646) | 0,33 (0,333) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 5,05 (2,436) | -0,84 (2,388) | 5,89 [-1,08; 12,87] | 0,096 |
| Vereinigte Staaten | n = 7 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 2,86 (1,010) | 6,40 (2,676) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,37 (1,544) | 2,17 (1,870) | -2,54 [-7,42; 2,34] | 0,301 |
| Deutschland | n = 11 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 0,91 (0,563) | 2,09 (0,579) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,85 (1,270) | 0,29 (1,241) | -1,15 [-4,65; 2,36] | 0,515 |
| Italien | n = 4 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 10,50 (6,171) | 4,00 (0,775) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -3,85 (2,249) | 0,75 (1,828) | -4,60 [-10,35; 1,15] | 0,114 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-64, B1-I-65, B1-I-77 und B1-I-78 | | | | |

mFIS

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten hatten, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Länderffekte, wenn die Effekte „alle Zentren“ bzw. „alle Länder“ untersucht wurden (Tabelle 4-192). Aufgrund der Vielzahl der Zentren und Länder und der zu erwartenden äußerst kleinen Fallzahlen sind die Ergebnisse nicht sinnvoll interpretierbar. Bei Betrachtung der Ergebnisse in den einzelnen Ländern konnten aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Land keine eindeutigen Modifikationen des

Behandlungseffekts durch das Land festgestellt werden. Der Interaktionstest ergab keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Zentrums- oder Ländereffekte, wenn der Effekt „Deutschland vs. andere Länder“ untersucht wurde. Somit kann davon ausgegangen werden, dass der Behandlungseffekt auf den mFIS in deutschen Zentren nicht durch Zentrums- oder Ländereffekte modifiziert wird.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-193) bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse.

Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| Interaktionstest ^b – alle Zentren | | | | 0,031 |
| Interaktionstest ^b – alle Länder | | | | 0,049 |
| Interaktionstest ^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,847 |
| Deutschland | n = 13 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 18,46 (3,768) | 21,51 (4,280) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -0,72 (3,277) | 0,44 (3,546) | -1,16 [-10,81; 8,49] | 0,811 |
| Südkorea | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Tschechien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Großbritannien | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 14,00 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -11,97 (11,788) | — | — | — |
| Österreich | n = 5 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 21,80 (8,663) | 21,13 (4,442) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -1,84 (5,260) | -0,11 (4,159) | -1,73 [-15,13; 11,67] | 0,797 |
| Griechenland | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Belgien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Argentinien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Ungarn | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Portugal | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Ägypten | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Frankreich | n = 5 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 8,80 (4,800) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -6,85 (5,426) | — | — | — |
| Brasilien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Australien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | — | — | — | — |
| Kanada | n = 4 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 28,25 (8,548) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 10,74 (5,925) | — | — | — |
| Spanien | n = 2 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 19,50 (19,500) | 6,33 (0,882) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 22,24 (8,319) | -10,04 (6,975) | 32,27 [10,63; 53,92] | 0,004 |
| Vereinigte Staaten | n = 9 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 31,22 (5,343) | 26,40 (5,609) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | 2,27 (4,056) | 4,40 (5,287) | -2,14 [-15,29; 11,02] | 0,747 |
| Italien | n = 5 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 21,00 (3,066) | 25,04 (5,396) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^b | -2,36 (5,260) | 5,22 (5,274) | -7,58 [-22,47; 7,32] | 0,313 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN- beta 1a i. m. | |
|--|---|---|--|---------------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$. Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-II-66 und B1-II-79 | | | | |

Tabelle 4-193: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung im mFIS zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren und Ländern – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| mFIS | | | | |
| Interaktionstest ^b – alle Zentren | | | | 0,033 |
| Interaktionstest ^b – alle Länder | | | | 0,044 |
| Interaktionstest ^b – Deutschland vs. andere Länder | | | | 0,923 |
| Südkorea | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Tschechische Republik | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Großbritannien | n = 1 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 14,00 (—) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -11,77 (11,864) | — | n. e. | n. e. |
| Österreich | n = 5 | n = 8 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 21,80 (8,663) | 21,13 (4,442) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,58 (5,296) | 0,15 (4,186) | -1,72 [-15,25; 11,80] | 0,799 |
| Griechenland | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Belgien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Argentinien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Ungarn | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Portugal | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |

| TRANSFORMS – Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr | Behandlungsgruppen | | Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------|
| | Fingolimod 0,5 mg (N = 54) | IFN-beta 1a i. m. (N = 56) | Differenz [95 %-KI] | p-Wert |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Ägypten | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Frankreich | n = 4 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 5,50 (4,500) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -8,50 (6,178) | — | n. e. | n. e. |
| Brasilien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Australien | n = 0 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | — | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | — | — | — | — |
| Kanada | n = 2 | n = 0 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 34,00 (10,000) | — | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 1,42 (8,511) | — | n. e. | n. e. |
| Spanien | n = 2 | n = 3 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 19,50 (19,500) | 6,33 (0,882) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | 22,48 (8,372) | -9,91 (7,037) | 32,39 [10,52; 54,27] | 0,004 |
| Vereinigte Staaten | n = 7 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 31,57 (6,986) | 26,40 (5,609) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -0,57 (4,647) | 4,71 (5,335) | -5,28 [-19,23; 8,66] | 0,451 |
| Deutschland | n = 11 | n = 11 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 15,73 (3,214) | 21,51 (4,280) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -1,15 (3,617) | 0,71 (3,570) | -1,86 [-12,07; 8,34] | 0,716 |
| Italien | n = 5 | n = 5 | | |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SE) | 21,00 (3,066) | 25,04 (5,396) | | |
| Mittlere Veränderung (SE) ^a | -2,10 (5,294) | 5,51 (5,317) | -7,62 [-22,65; 7,42] | 0,314 |
| n = Anzahl gültiger Beobachtungen; n. e. = nicht schätzbar | | | | |
| a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an | | | | |
| b: Aus ANCOVA. Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05 | | | | |
| Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-I-66 und B1-I-79 | | | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

4.3.1.3.3.1 Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben, wurden im Rahmen der TRANSFORMS-Studie 140 Patienten mit Fingolimod 0,5 mg und 25 Patienten mit IFN-beta 1a i. m. behandelt. In die Sensitivitätsanalyse wurden 17 Patienten mit Fingolimod und 25 Patienten mit IFN-beta 1a i. m. eingeschlossen.

In der TRANSFORMS-Studie insgesamt und in der hier betrachteten relevanten Subpopulation traten **keine Todesfälle** auf.

Unter Fingolimod wird im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. die **jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe signifikant reduziert** und der **Anteil schubfreier Patienten tendenziell erhöht**:

- Bestätigte Krankheitsschübe bis Monat 12:

Jährliche Rate (ARR):

0,23 vs. 0,54; Rate Ratio 0,44 (95 %-KI: [0,22; 0,89]); $p = 0,022$

Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12:

80,45 % vs. 67,05 %; HR 0,53 (95 %-KI: [0,25; 1,13]); $p = 0,099$

In der Sensitivitätsanalyse ergab sich aufgrund der deutlich geringeren Fallzahlen eine weniger genaue Schätzung für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe.

Unter Fingolimod war der **Anteil der Patienten ohne Behinderungsprogression (EDSS)** zu Monat 12 ähnlich hoch wie unter IFN-beta 1a:

- Anteil der Patienten ohne Behinderungsprogression zu Monat 12:
94,20 % vs. 96,00 %; HR 1,37 (95 %-KI: [0,17; 11,00]); p = 0,768
In der Sensitivitätsanalyse ergaben sich ähnlich hohe Anteile progressionsfreier Patienten (Unterschied nicht statistisch signifikant)

Unter Fingolimod waren Veränderungen im Schweregrad der Behinderung insgesamt (MSFC-z), in der Funktion der oberen (9-HPT) und der unteren Extremitäten (T25-FW) sowie der kognitiven Funktion der Patienten (PASAT-3) im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. ähnlich ausgeprägt und nicht statistisch signifikant verschieden:

- Schweregrad der Behinderung (MSFC):
Mittlere Veränderung im **MSFC-z** (positive Werte zeigen eine Verbesserung an):
–0,01 vs. –0,13; Differenz 0,12 (95 %-KI: [–0,08; 0,32]); p = 0,249
Mittlere Veränderung im **T25-FW** (negative Werte zeigen eine Verbesserung an):
0,33 vs. 2,61; Differenz –2,28 (95 %-KI: [–5,46; 0,89]); p = 0,157
Mittlere Veränderung im **9-HPT** (negative Werte zeigen eine Verbesserung an):
0,23 vs. –0,71; Differenz 0,94 (95 %-KI: [–0,99; 2,87]); p = 0,337
Mittlere Veränderung im **PASAT-3** (positive Werte zeigen eine Verbesserung an):
1,22 vs. –0,21; Differenz 1,44 (95 %-KI: [–1,65; 4,53]); p = 0,359
In der Sensitivitätsanalyse ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen.

Unter Fingolimod ist im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. die **Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger** bei ansonsten ähnlichen und statistisch nicht signifikant verschiedenen Inzidenzen für UE, SUE, Studienabbrüchen wegen UE sowie weiterer relevanter UE:

- Inzidenz grippeähnlicher Symptome:
4,3 % vs. 36,0 %; RR 0,12 (95 %-KI: [0,05; 0,31]); p < 0,001
Inzidenz von UE:
85,0% vs. 92,0 %; RR: 0,92 (95 %-KI: [0,81; 1,06]); p = 0,250
Inzidenz von SUE:
7,1 % vs. 4,0 %; RR: 1,79 (95 %-KI: [0,24; 13,34]); p = 0,572
Inzidenz von Studienabbrüchen wegen UE:
5,7 % vs. 0,0 %; RR: 3,13 (95 %-KI: [0,19; 52,66]); p = 0,427
Die Sensitivitätsanalyse bestätigte diese Ergebnisse.

In den Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der therapeutische Effekt von Fingolimod und IFN-beta 1a i. m. nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

- EQ-5D (mittlere Veränderung zu Monat 12):
Indexwert (positive Werte zeigen eine Verbesserung an):
0,02 vs. -0,02; Differenz 0,04 (95 %-KI: [-0,04; 0,13]); p = 0,311
VAS (positive Werte zeigen eine Verbesserung an):
3,67 vs. 6,95; Differenz -3,28 (95 %-KI: [-8,74; 2,18]); p = 0,236
In der Sensitivitätsanalyse verschlechterte sich die VAS unter Fingolimod und verbesserte sich unter IFN-beta 1a (Differenz -8,96 (95 %-KI: [-17,2; -0,75]); p = 0,034). Schließt man einen Patienten (IFN-Arm) mit inkonsistenten Werten aus, so ist die Differenz in der mittleren Veränderung der VAS zwischen den Behandlungsarmen nicht mehr statistisch signifikant.
- PRIMUS (mittlere Veränderung zu Monat 12):
PRIMUS QoL (negative Werte zeigen eine Verbesserung an):
-0,91 vs. -1,08; Differenz 0,17 (95 %-KI: [-1,91; 2,25]); p = 0,871
PRIMUS Activities (negative Werte zeigen eine Verbesserung an):
-0,11 vs. -0,77; Differenz 0,66 (95 %-KI: [-1,64; 2,95]); p = 0,571
Die Sensitivitätsanalyse ergab ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen in den mittleren Veränderungen der beiden Skalen.
- mFIS (mittlere Veränderung zu Monat 12):
mFIS (negative Werte zeigen eine Verbesserung an):
-2,65 vs. -2,66; Differenz 0,01 (95 %-KI: [-6,46; 6,48]); p = 0,998
Die Sensitivitätsanalyse ergab ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, Geschlecht oder die Krankheitsschwere der Patienten oder Zentrums- und Ländereffekte (Tabelle 4-194). Hinweise auf mögliche Modifikationen des Behandlungseffekts durch ein Subgruppenmerkmal konnten nur in den allerwenigsten Fällen in der Sensitivitätsanalyse bestätigt werden. Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise sehr geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Hinweise ($p < 0,20$) oder Belege ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Tabelle 4-194: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr (ITT)

| Subgruppenmerkmal | Interaktionstest | Subgruppen | | Sensitivitätsanalyse |
|--|------------------|-----------------|---------------|----------------------|
| | | ≤ 37 Jahre | > 37 Jahre | |
| Alter | | | | |
| | | ≤ 37 Jahre | > 37 Jahre | |
| Jährliche Schubrate | Hinweis | + | = | kein Hinweis |
| MSFC-z | Hinweis | (+) | = | kein Hinweis |
| T25-FW | Hinweis | (+) | = | Hinweis |
| UE | Hinweis | + | = | kein Hinweis |
| EQ-5D VAS | Hinweis | = | (-) | kein Hinweis |
| mFIS | Hinweis | = | = | kein Hinweis |
| Geschlecht | | | | |
| | | männlich | weiblich | |
| Jährliche Schubrate | Hinweis | = | + | kein Hinweis |
| MSFC-z | Hinweis | = | (+) | kein Hinweis |
| UE | Beleg | = | + | kein Hinweis |
| SUE | Hinweis | = | = | Hinweis |
| Krankheitsschwere | | | | |
| | | EDSS $\leq 3,5$ | EDSS $> 3,5$ | |
| SUE | Hinweis | = | = | Hinweis |
| EQ-5D Index | Hinweis | = | (+) | Hinweis |
| EQ-5D VAS | Beleg | = | - | kein Hinweis |
| PRIMUS QoL | Beleg | = | (+) | Hinweis |
| Zentrums- und Ländereffekte | | | | |
| | | Deutschland | Andere Länder | |
| UE | Hinweis | = | = | |
| Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest in der primären Analyse mindestens einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab. | | | | |
| + Fingolimod signifikant überlegen ($p < 0,05$) | | | | |
| (+) Fingolimod tendenziell überlegen ($0,05 \leq p < 0,1$) | | | | |
| = kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,1$) | | | | |
| (-) Fingolimod tendenziell unterlegen ($0,05 \leq p < 0,1$) | | | | |
| - Fingolimod signifikant unterlegen ($p < 0,05$) | | | | |

4.3.1.3.3.2 Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben, wurden im Rahmen der TRANSFORMS-Studie 63 Patienten mit Fingolimod und 56 Patienten mit IFN-beta 1a i. m. behandelt. In die Sensitivitätsanalyse wurden 54 Patienten mit Fingolimod und 56 Patienten mit IFN-beta 1a i. m. eingeschlossen.

In der TRANSFORMS-Studie insgesamt und in der hier betrachteten relevanten Subpopulation traten **keine Todesfälle** auf.

Unter Fingolimod wird im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. die **jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe signifikant reduziert** und der **Anteil schubfreier Patienten tendenziell erhöht**:

- Bestätigte Krankheitsschübe bis Monat 12:
Jährliche Rate (ARR):
0,25 vs. 0,61; Rate Ratio 0,41 (95 %-KI: [0,20; 0,80]); p = 0,009
Anteil der schubfreien Patienten zu Monat 12:
77,53 % vs. 63,98 %; HR 0,55 (95 %-KI: [0,27; 1,11]); p = 0,093
In der Sensitivitätsanalyse wurde die signifikante Reduktion der Rate bestätigter Krankheitsschübe und die tendenzielle Reduktion des Anteils schubfreier Patienten unter Fingolimod bestätigt.

Fingolimod unterschied sich im **Anteil der progressionsfreien Patienten (EDSS)** zu Monat 12 nicht signifikant von IFN-beta 1a:

- Anteil der Patienten ohne Behinderungsprogression:
93,52 % vs. 92,26 %; HR 0,89 (95 %-KI: [0,22; 3,57]); p = 0,866
In der Sensitivitätsanalyse ergaben sich ähnliche hohe Anteile progressionsfreier Patienten (Unterschied nicht statistisch signifikant).

Fingolimod führte zu einer **signifikanten Verbesserung der kognitiven Funktion (PASAT-3)**, einer **tendenziellen Verbesserung des Schweregrads der Behinderung insgesamt (MSFC-z)** und einer **tendenziellen Verbesserung der Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT)**:

- Schweregrad der Behinderung (MSFC):
Mittlere Veränderung im **PASAT-3** (positive Werte zeigen eine Verbesserung an):
1,74 vs. -0,85; Differenz 2,59 (95 %-KI: [0,25; 4,93]); p = 0,031
Mittlere Veränderung im **MSFC-z** (positive Werte zeigen eine Verbesserung an):

0,01 vs. -0,11; Differenz 0,12 (95 %-KI: [-0,01; 0,25]); p = 0,067

Mittlere Veränderung im **9-HPT** (negative Werte zeigen eine Verbesserung an):

0,02 vs. 1,00; Differenz -0,98 (95 %-KI: [-2,13; 0,17]); p = 0,092

Mittlere Veränderung im **T25-FW** (negative Werte zeigen eine Verbesserung an):

0,70 vs. 0,27; Differenz 0,42 (95 %-KI: [-1,19; 2,04]); p = 0,604

Die signifikante Verbesserung der kognitiven Funktion (PASAT-3) und die tendenzielle Verbesserung des Schweregrads insgesamt (MSFC-z) unter Fingolimod wurden in der Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Unter Fingolimod ist im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. die **Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger** bei ansonsten ähnlichen Inzidenzen für UE, SUE, Studienabbrüche wegen UE sowie weiteren relevanten UE:

- Inzidenz grippeähnlicher Symptome:

0,0 % vs. 28,6 %; RR 0,03 (95 %-KI: [0,00; 0,44]); p = 0,011

Inzidenz von UE:

93,7 % vs. 87,5 %; RR 1,07 (95 %-KI: [0,95; 1,20]); p = 0,259

Inzidenz von SUE:

12,7 % vs. 3,6 %; RR 3,56 (95 %-KI: [0,79; 16,05]); p = 0,099

Inzidenz von Studienabbrüchen wegen UE:

3,2 % vs. 5,4 %; RR 0,59 (95 %-KI [0,10; 3,42]); p = 0,558

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte diese Ergebnisse.

In den Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der therapeutische Effekt von Fingolimod und IFN-beta 1a i. m. nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

- EQ-5D:

Mittlere Veränderung im EQ-5D-Indexwert (positive Werte zeigen eine Verbesserung an):

-0,03 vs. 0,00; Differenz -0,03 (95 %-KI: [-0,10; 0,05]); p = 0,498

Mittlere Veränderung im EQ-5D-VAS-Wert (positive Werte zeigen eine Verbesserung an):

1,46 vs. 1,24; Differenz 0,23 (95 %-KI: [-5,56; 6,01]); p = 0,938

Die Sensitivitätsanalyse erbrachte keine davon abweichenden Ergebnisse.

- PRIMUS:

Mittlere Veränderung im PRIMUS QoL (negative Werte zeigen eine Verbesserung an):

0,03 vs. 0,45; Differenz -0,42 (95 %-KI: [-1,96; 1,12]); p = 0,586

Mittlere Veränderung im PRIMUS Activities (negative Werte zeigen eine Verbesserung an):

-0,64 vs. -0,06; Differenz -0,58 (95 %-KI: [-2,78; 1,63]); p = 0,604

Die Sensitivitätsanalyse erbrachte keine hiervon abweichenden Ergebnisse.

- mFIS:
Mittlere Veränderung im mFIS (negative Werte zeigen eine Verbesserung an):
–0,12 vs. –0,15; Differenz 0,03 (95 %-KI: [–6,12; 6,18]); p = 0,993
Die Sensitivitätsanalyse erbrachte keine hiervon abweichenden Ergebnisse.

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, Geschlecht oder die Krankheitsschwere der Patienten oder Zentrums- und Ländereffekte (Tabelle 4-195). Hinweise auf mögliche Modifikationen des Behandlungseffekts durch ein Subgruppenmerkmal ergaben sich meist auch in der Sensitivitätsanalyse, da sich die Patientenpopulationen für die primäre und die Sensitivitätsanalyse recht ähnlich waren. Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise sehr geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Hinweise ($p < 0,20$) oder Belege ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Tabelle 4-195: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – Subpopulation: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (ITT)

| Subgruppenmerkmal | Interaktionstest | Subgruppen | | Sensitivitäts-analyse |
|--------------------------|------------------|------------|------------|-----------------------|
| | | ≤ 37 Jahre | > 37 Jahre | |
| Alter | | | | |
| MSFC-z | Beleg | + | = | Beleg |
| T25-FW | Hinweis | = | (–) | Beleg |
| 9-HPT | Beleg | + | = | Beleg |
| Abbruch wegen UE | Hinweis | = | = | Hinweis |
| EQ-5D-Indexwert | Hinweis | = | = | kein Hinweis |
| PRIMUS QoL-Wert | Hinweis | = | = | Hinweis |
| mFIS | Beleg | = | – | Beleg |
| Geschlecht | | | | |
| | | männlich | weiblich | |
| UE | Beleg | - | = | Beleg |
| SUE | Hinweis | = | = | Hinweis |
| Abbruch wegen UE | Beleg | = | = | Beleg |
| Krankheitsschwere | | | | |
| | | EDSS ≤ 3,5 | EDSS > 3,5 | |
| MSFC-z | Hinweis | = | + | kein Hinweis |
| T25-FW | Hinweis | = | = | Hinweis |
| UE | Hinweis | = | = | Hinweis |

| Subgruppenmerkmal | Interaktionstest | Subgruppen | | Sensitivitätsanalyse |
|--|---|-------------------------|-----------------------|----------------------|
| | | | | |
| Abbruch wegen UE | Hinweis | = | = | Hinweis |
| EQ-5D VAS | Hinweis | = | = | kein Hinweis |
| Zentrums- und Ländereffekte | | | | |
| | | Deutsche Zentren | Andere Zentren | |
| UE | Hinweis | = | = | Hinweis |
| Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest in der primären Analyse mindestens einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab. | | | | |
| + | Fingolimod signifikant überlegen ($p < 0,05$) | | | |
| (+) | Fingolimod tendenziell überlegen ($0,05 \leq p < 0,1$) | | | |
| = | kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,1$) | | | |
| (-) | Fingolimod tendenziell unterlegen ($0,05 \leq p < 0,1$) | | | |
| - | Fingolimod signifikant unterlegen ($p < 0,05$) | | | |

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend. Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend. Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-196: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-197: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Intervention | <Vergleichs-therapie 1> | <Vergleichs-therapie 2> | <Vergleichs-therapie 3> |
|----------------|------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | <Studie 1> | • | | • | • |
| 2 | <Studie 2> | • | | • | |
| | <Studie 3> | • | | • | |
| 1 | <Studie 4> | | • | • | • |
| etc. | etc. | etc. | etc. | | |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend. Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-198: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-199: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-200: 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) |
|------------|--|
| <Studie 1> | |
| | |
| | |

Nicht zutreffend. Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend. Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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. Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-201: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-202: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-203: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | ja / nein / unklar | ja / nein / unklar | ja / nein / unklar | ja / nein |
| | | | | |
| | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 0, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Supportiv werden in diesem Abschnitt weitere Ergebnisse zur kardiovaskulären Sicherheit von Fingolimod aus nicht vergleichenden Studien präsentiert. Diese Ergebnisse dienen der Darstellung der kardiovaskulären Überwachung von Fingolimod, wie sie in den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Fingolimod vom 29.03.2012 (2) durch den G-BA gefordert wurde und dienen nicht der Zusatznutzenbewertung.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapierme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Studien wurden nach folgenden Kriterien für die Bewertung der kardialen Sicherheit ein- bzw. ausgeschlossen:

| Merkmal | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium |
|---------------------|---|--|
| Patientenpopulation | Erwachsene Patienten mit RRMS gemäß Zulassung | Andere Population, insbesondere Patienten < 18 Jahre. |
| Intervention | Fingolimod 0,5 mg 1x täglich | Andere Intervention |
| Vergleichstherapie | Kein Vergleich | Vergleichende Studien |
| Endpunkte | Unerwünschte Ereignisse (kardiovaskuläre Ereignisse, UE gesamt) | Arzneimittelsicherheit kein primärer Endpunkt |
| Studientyp | Nicht randomisierte, einarmige, prospektive Datenerhebungen | RCT, vergleichende Studien, retrospektive Datenerhebungen, Compassionate Use |
| Studiendauer | Jede | — |
| Publikationstyp | Studienbericht oder Vollpublikation. | Andere als die genannten Publikationstypen (kein Studienbericht oder Vollpublikation). Doppelpublikationen ohne wesentliche Zusatzinformationen werden ausgeschlossen. |

Tabelle 4-204: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung ^a | Zulassungsstudie (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|---------------------------------|----------------------------|--|---|---|
| FTY720D2115 | nein | abgeschlossen | 1 Tag (Fingolimod Einnahme seit \geq 6 Monaten) | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720D2316 (FIRST) | ja | abgeschlossen | 4 Monate (16 Wochen) | Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich |
| FTY720D2319 | nein | laufend | 3 Jahre | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720D2325 | nein | laufend | 4 Monate | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720D2399 | nein | laufend | bis Markteinführung | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720D2399E1 | nein | abgeschlossen | mind. 5 Jahre | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720D2404 | nein | laufend | ca. 6 Jahre | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720D2401T | nein | laufend | 32 Monate | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720DDE01 | nein | abgeschlossen | 6 Monate | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720DDE02 (PANGAEA) | nein | laufend | 5 Jahre | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720DDE04T | nein | laufend | 24 Monate | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720DDE08T | nein | laufend | 12 Monate | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720DDE15TS | nein | laufend | 3 Jahre | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720DDE17 (START) | nein | laufend | 1 Woche | Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich |
| FTY720DDE18 | nein | laufend | mind. 6 Stunden | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720DDK01 | nein | laufend | 36 Monate | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720DES03 | nein | laufend | 12 Monate | Fingolimod 0,5 mg (Vergleich vorbehandelte Patienten vs. nicht vorbehandelte) |
| FTY720DFR01 | nein | abgeschlossen | 1 Jahr | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720DFR03 | nein | abgeschlossen | 4 Monate | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720DHU01 | nein | laufend | 3 Jahre | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720DIT03 | nein | abgeschlossen | bis Markteinführung | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720DIT07 | nein | laufend | Ende offen | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720DMX01 | nein | laufend | 6 Monate | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720DSK01_C_IP S | nein | abgebrochen | 3 Monate | Fingolimod 0,5 mg |

| Studienbezeichnung ^a | Zulassungsstudie (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|--|----------------------------|--|--------------|-------------------|
| FTY720DTR01 | nein | laufend | 12 Monate | Fingolimod 0,5 mg |
| FTY720DUS04T | nein | laufend | 12 Monate | Fingolimod 0,5 mg |
| a: In dieser Tabelle sind alle nicht-vergleichenden Studien/Beobachtungsstudien mit Fingolimod im Anwendungsgebiet aufgeführt. | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-204 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Studienstatus zum 28.04.2014 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-204 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-205: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung ^a | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|---|--|
| FTY720D2115 | Safety ist nicht Endpunkt |
| FTY720D2319 | Safety ist nicht Endpunkt |
| FTY720D2325 | Laufende Studie ohne Ergebnisse |
| FTY720D2399 | Laufende Studie ohne Ergebnisse |
| FTY720D2404 | Registerstudie zu Schwangerschaften Safety ist nicht Endpunkt (Endpunkte betreffen Fehlbildungen des Embryos) |
| FTY720D2401T | Laufende Studie ohne Ergebnisse Safety ist nicht Endpunkt |
| FTY720DDE01 | Safety ist nicht Endpunkt |
| FTY720DDE04T | Safety ist nicht Endpunkt |
| FTY720DDE08T | Safety ist nicht Endpunkt |
| FTY720DDE15TS | Safety ist kein primärer Endpunkt |
| FTY720DDE18 | Laufende Studie ohne Ergebnisse |
| FTY720DES03 | Safety ist kein primärer Endpunkt |
| FTY720DFR01 | Falsche Population (Compassionate Use) |
| FTY720DFR03 | Safety ist kein primärer Endpunkt |
| FTY720DHU01 | Safety ist kein primärer Endpunkt |
| FTY720DIT03 | Falsche Population (Compassionate Use) |
| FTY720DIT07 | Laufende Studie ohne Ergebnisse |
| FTY720DMX01 | Falsche Population (Compassionate Use) |
| FTY720DSK01_C_IPS | Falsche Population (Compassionate Use) |
| FTY720DTR01 | Laufende Studie ohne Ergebnisse |
| FTY720DUS04T | Safety ist kein primärer Endpunkt |
| a: In dieser Tabelle sind alle nicht-vergleichenden Studien / Beobachtungsstudien mit Fingolimod (Gilenya®) im Anwendungsgebiet aufgeführt. | |

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-B.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.3.2.3.1.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

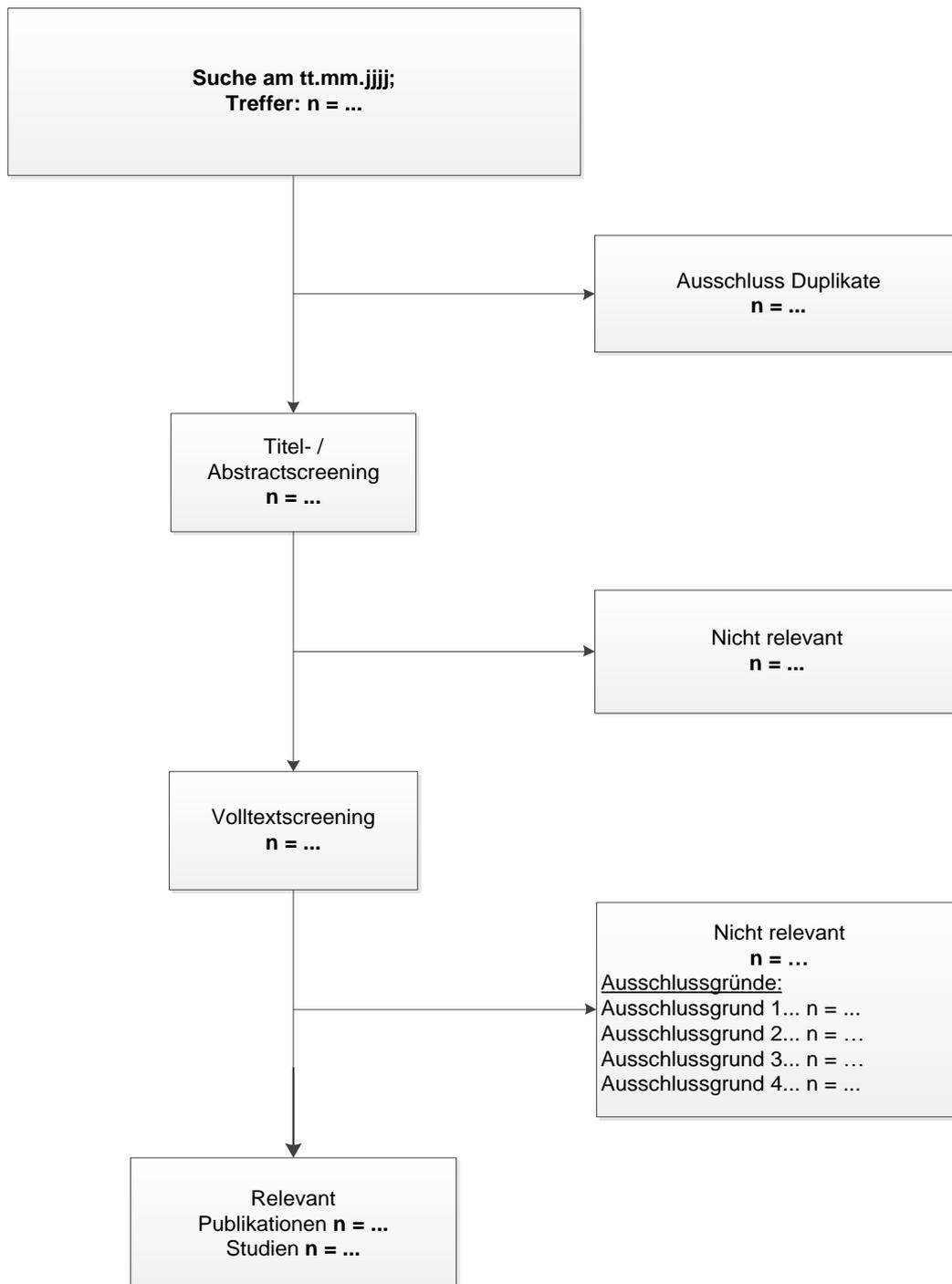


Abbildung 11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

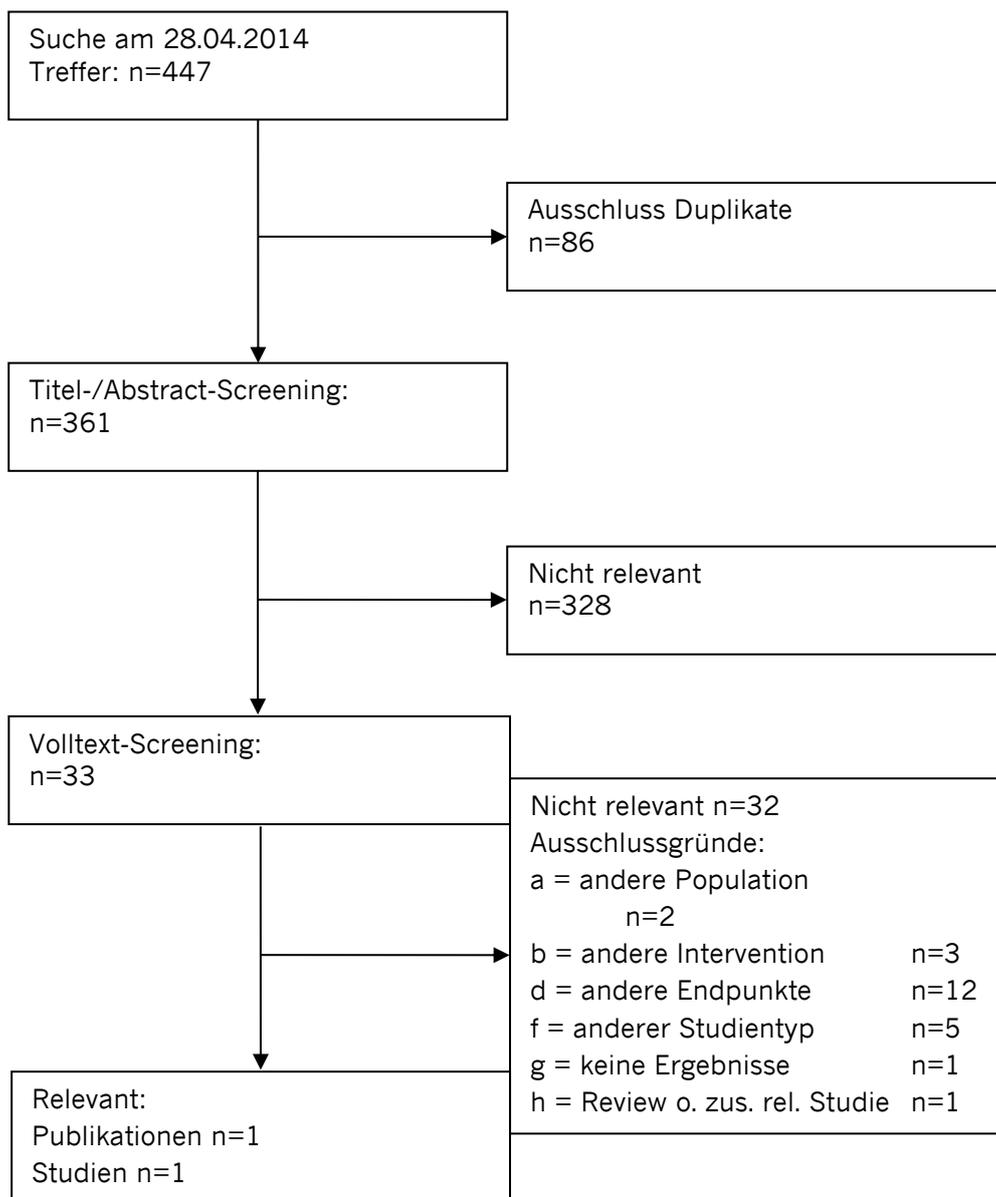


Abbildung 12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4–3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.3.2.3.1.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-206: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b) |
|------------------------|---|---|---|
| FTY720D2316 (FIRST) | ja Clinicaltrials ID: [NCT01127750] (28) ICTRP ID: [2010-019029-32] (29) Clinicaltrialsregister.eu (30) Pharmnet-bund.de (31) | ja | ja [Gold et al., 2013] (32) |
| FTY720DDE17 (START) | ja Clinicaltrials ID: [NCT01585298] (33) ICTRP ID: [2012-000653-32] (34) Clinicaltrialsregister.eu (35) Pharmnet-bund.de (36) | ja | ja [Shuh et al., 2013] (37) |
| FTY720D2399E1 | ja Clinicaltrials ID: [NCT01281657] (38) ICTRP ID: [NCT01281657] (39) | ja | nein |

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 0 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-207: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Datenquellen ^a | | |
|-------------------------|---|---|--------------------------|---|--|---------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| FTY720D 2316 (FIRST) | nein | ja | nein | ja (40) | ja Clinicaltrials ID: [NCT01127750] (28) ICTRP ID: [2010-019029-32] (29-31) | ja [Gold et al., 2013] (32) |
| FTY720D DE17 (START) | nein | ja | nein | nein (Tabellenband zur Zwischenauswertung) (41) | ja Clinicaltrials ID: [NCT01585298] (33, 34) ICTRP ID: [2012-000653-32] (35, 36) | ja [Shuh et al., 2013] (37) |
| FTY720D DE02 (PAN-GAEA) | nein | ja | nein | ja (Interimsreport) (42, 43) | nein | ja [Ziemssen et al., 2012] (44) |
| FTY720D 2399E1 | nein | ja | nein | ja (45) | ja Clinicaltrials ID: [NCT01281657] (38) ICTRP ID: [NCT01281657] (39) | nein |

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-207 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Studienstatus zum 28.04.2014 ab.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-208: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------------------------|---|---|---|---|--|--|
| FTY720D2316 (FIRST) | Offene, einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie | Erwachsene Patienten mit RRMS, inklusive Patienten, die aufgrund einer kardialen Vor- oder Begleiterkrankung die Selektionskriterien für eine pivotale Fingolimod-Studie nicht erfüllten, sowie Patienten, die Beta- Blocker und/oder Kalziumantagonisten einnahmen. | Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich (n = 2417) | 4 Monate (16 Wochen) | 23 Länder in Europa und Australien 05/2010 – 10/2011 | Kurzfristige Sicherheit und Verträglichkeit mit einem Fokus auf die kardiale Sicherheit. |
| FTY720DDE17 (START) | Offene, einarmige, multizentrische Phase IV Studie | Erwachsene Patienten mit RRMS | Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich (n = 599) | 1 Woche | Deutschland Seit 28.11.2010 laufende Studie (Auswertung enthält Patientendaten bis einschließlich 21.08.2013) | Erfassung von Komplikationen während der ersten Applikation von Fingolimod: Inzidenz von Bradykardien und Bradyarrhythmien binnen von 6 Stunden nach der initialen Gabe; weitere kardiale Ereignisse während der ersten 6 Stunden sowie kardiale UE im Studienverlauf |
| FTY720DDE02 (PANGAEA) | Nicht-interventionelle Studie (Register) | Patienten mit RRMS | Fingolimod (gemäß Fachinformation) (n = 2673) | Langzeitbeobachtung bis zu 60 Monate pro Patient | Deutschland Seit 13.05.2011 laufende Studie (Auswertung enthält Patientendaten bis einschließlich 03.01.2013) | Evaluation des Sicherheitsprofils in der Langzeitbehandlung |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|-------------------|----------------------------------|--|---|---|--|--|
| FTY720D2399 E1 | Nicht-interventionelle Studie | Patienten mit RRMS, die vorher an anderen klinischen Prüfungen mit Fingolimod teilgenommen haben | Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich (n = 63) | Langzeit- beobachtung bis zu 8 Jahre | USA 02/2011 bis 07/2012 | Langzeitsicherheit in RRMS- Patienten, die vorher an anderen klinischen Prüfungen mit Fingolimod teilgenommen haben |

Tabelle 4-209: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Gruppe 1 | Gruppe 2 |
|---------------|------------------------------------|------------------------|
| FIRST | Fingolimod 0,5 mg 1x täglich | Keine Vergleichsgruppe |
| START | Fingolimod 0,5 mg 1x täglich | Keine Vergleichsgruppe |
| PANGAEA | Fingolimod (gemäß Fachinformation) | Keine Vergleichsgruppe |
| FTY720D2399E1 | Fingolimod 0,5 mg 1x täglich | Keine Vergleichsgruppe |

Tabelle 4-210: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | N | Alter | Geschlecht | Dauer Erkrankung ^a | EDSS |
|--|------|--------------------|------------|-------------------------------|------------|
| Gruppe | | (Jahre) MW ± SD | w/m (%) | (Jahre) MW ± SD | MW ± SD |
| FIRST | | | | | |
| Fingolimod 0,5 mg | 2417 | 38,4 ± 9,50 | 73,4/26,6 | 9,3 ± 6,86 | 2,4 ± 1,50 |
| START | | | | | |
| Fingolimod 0,5 mg | 599 | 39,3 ± 9,88 | 71,0/29,0 | na | 2,8 ± 1,48 |
| PANGAEA | | | | | |
| Fingolimod | 2239 | 39,7 ± 9,81 | 72,0/27,9 | 8,3 ± 6,20 | 3,1 ± 1,68 |
| FTY720D2399E1 | | | | | |
| Fingolimod 0,5 mg | 63 | 44,8 ± 8,16 | 85,7/14,3 | 9,3 ± 5,52 | na |
| MW: Mittelwert. N: Anzahl Patienten (ITT). SD: Standardabweichung. na: Werte wurden nicht erhoben oder können den Studienunterlagen nicht entnommen werden a: Dauer der Erkrankung: Zeit zwischen ersten Symptomen und Studienbeginn | | | | | |

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

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

Bei allen Studien handelt es sich um offene, einarmige, multizentrische Datenerhebungen zur Sicherheit von Fingolimod bei Patienten mit RRMS. Bezüglich der demografischen Eigenschaften und anderer Charakteristika entsprechen die untersuchten Patienten der typischen RRMS-Population (32). Zwei der Studien (START, PANGAEA) werden ausschließlich in Deutschland durchgeführt. Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studien unterscheiden sich jedoch wesentlich bezüglich der Selektionskriterien für die Patienten sowie der Beobachtungsdauer.

In der Studie **FIRST** wurden auch Patienten untersucht, die eine kardiale Vor- oder Begleiterkrankung aufwiesen, aufgrund derer sie die Selektionskriterien für eine pivotale Fingolimod-Studie nicht erfüllten, sowie Patienten, die Beta-Blocker und/oder Kalziumantagonisten einnahmen. Die Beobachtungsdauer war in dieser Studie mit 16 Wochen eher kurzfristig.

In der Studie **START** wurden Patienten mit RRMS untersucht, die die erste Applikation von Fingolimod erhielten. Der Fokus lag auf Komplikationen während und unmittelbar nach dieser ersten Applikation. Die Beobachtungsdauer war betrug 1 Woche. Hier handelt es sich um eine laufende Studie, für die bereits Ergebnisse aus einer Interimsanalyse vorliegen.

Bei **PANGAEA** handelt es sich um eine nicht-interventionelle Langzeitbeobachtung (Register) zur Arzneimittelsicherheit von Fingolimod bei Patienten mit RRMS. Weitere Einschränkungen der Patientenpopulation werden nicht vorgenommen. Die Patienten können in dieser Untersuchung bis zu 60 Monate beobachtet werden. Es handelt sich jedoch um eine laufende Studie, wodurch die mittlere Beobachtungsdauer der Patienten zum gegebenen Zeitpunkt deutlich kürzer ist. Knapp 50 % der Patienten wurden für maximal 3 Monate beobachtet, knapp 45 % haben einen Beobachtungszeitraum von 6 bis 9 Monaten und nur etwas mehr als 5 % der Patienten konnten für 12 bzw. 15 Monate beobachtet werden.

In der Studie **FTY720D2399E1** wurden Patienten mit RRMS untersucht, die bereits an anderen Studien mit Fingolimod teilgenommen hatten. Die Patienten waren im Mittel bereits 1375 Tage (Range: 453 – 1891 Tage) mit Fingolimod vorbehandelt.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-211: 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 | | | |
| FIRST | nz | nz | nein | nein | ja | ja | hoch |
| START | nz | nz | nein | nein | ja | ja | hoch |
| PANGAEA | nz | nz | nein | nein | ja | ja | hoch |
| FTY720D2399E1 | nz | nz | nein | nein | ja | ja | hoch |
| nz: nicht zutreffend, da es sich um nicht randomisierte, einarmige Studien handelt. | | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Daher wird für alle dargestellten weiteren Untersuchungen von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Kardiale 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 4-212: Operationalisierung von Endpunkt kardiale Sicherheit – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|-------------------|---|
| FIRST | <p>Die Untersuchungen zur kardialen Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschter (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Laborparameter (hämatologisch, biochemisch und Urinanalyse) wurden regelmäßig durch ein Zentrallabor überwacht. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Zusätzlich wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst. Zu Beginn (Woche 0) sowie am Ende der Studie (Woche 16) wurde ein EKG aufgezeichnet.</p> <p>Der Publikation zur Studie wurden folgende Ergebnisse entnommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“ an Tag 1 oder 2 nach der 1. Applikation |
| START | <p>Die Untersuchungen zur kardialen Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschter (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Laborparameter (hämatologisch, biochemisch und Urinanalyse) wurden regelmäßig durch ein Zentrallabor überwacht. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Zusätzlich wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst.</p> <p>An der Screening-Visite und am Ende der Beobachtung (Tag7) wurde ein EKG durchgeführt. Am Tag der ersten Medikationsapplikation wurde ein EKG direkt vor Verabreichung von Fingolimod durchgeführt, sowie 6 h (oder 24 h) nach Administration.</p> <p>Ein Langzeit-EKG via Telemetrie mit stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck wurde in den 6 Stunden nach der Medikationsapplikation an Tag 1 durchgeführt.</p> <p>Der Interimsanalyse zur Studie konnten folgende Ergebnisse entnommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“ die zum Abbruch oder zur Unterbrechung der Applikation von Fingolimod führten • Inzidenz von Bradykardien zum Zeitpunkt 6 Stunden nach Applikation von Fingolimod |
| PANGAEA | <p>Die Untersuchungen zur kardialen Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschter (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Laborparameter (hämatologisch, biochemisch und Urinanalyse) wurden regelmäßig durch die Prüffärzte überwacht. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Zusätzlich wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst.</p> <p>Der Interimsanalyse zur Studie konnten folgende Ergebnisse entnommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“ |
| FTY720D23 99E1 | <p>Die Untersuchungen zur kardialen Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschter (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Zusätzlich wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst.</p> <p>Der Interimsanalyse zur Studie konnten folgende Ergebnisse entnommen werden:</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“ |

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

Bei allen dargestellten weiteren Untersuchungen handelt es sich um nicht randomisierte Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind. Daher gelten die Ergebnisse aufgrund dieses Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

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.

Die Darstellung der Ergebnisse der weiteren nicht-vergleichenden Untersuchungen folgt den Anforderungen des STROBE-Statements, das für nicht-interventioneller Studien angewendet wird. Die ausführliche Darstellung nach STROBE findet sich in Anhang 4-D.

4.3.2.3.3.1 Ergebnisse der Studie FIRST

Innerhalb der ersten beiden Tage nach der ersten Einnahme von Fingolimod traten in der Studie FIRST bei insgesamt 2,0 % der Patienten kardiale Ereignisse auf. Am häufigsten wurden Bradykardien und Palpitationen (bei je 0,6 % der Patienten) berichtet.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus vorangegangenen Phase-III-Studien war auch in dieser Studie die Applikation der ersten Fingolimod-Dosis mit einem vorübergehenden, meist asymptomatischen Absinken der Herzfrequenz, meist innerhalb der ersten 6 Stunden nach Applikation assoziiert.

Insgesamt weisen die Ergebnisse der Studie FIRST darauf hin, dass auch bei Patienten mit kardialen Vor-/Begleiterkrankungen oder Patienten, die mit Beta-Blockern oder Kalziumantagonisten behandelt werden, während der Initiierung einer Fingolimod-Therapie kein erhöhtes Risiko symptomatischer oder schwerwiegender kardialer Ereignisse besteht (32).

Tabelle 4-213: Ergebnisse für den Endpunkt kardiale UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Studie: FIRST

| | Behandlung | |
|---|---|-------|
| FIRST | Fingolimod 0,5 mg (N = 2415) | |
| Kardiale Ereignisse^a | | |
| Patienten mit Ereignis – n (%) | 49 | (2,0) |
| Bradykardie – n (%) | 15 | (0,6) |
| Palpitationen – n (%) | 14 | (0,6) |
| AV-Block II. Grades – n (%) | 5 | (0,2) |
| a: Es sind alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 1 Patienten an Tag 1 oder 2 nach der ersten Einnahme von Fingolimod 0,5 mg auftraten | | |
| Quelle: Gold et al. 2013 – Tabelle 2 (32) | | |

4.3.2.3.3.1.2 Ergebnisse der Studie START

In der Studie START wurden für insgesamt 0,7 % der Patienten kardiale Ereignisse berichtet, die zu einem Abbruch oder einer Unterbrechung der Applikation von Fingolimod führten. Am häufigsten wurden AV-Blöcke II. Grades (0,5 % der Patienten) und Bradykardie (0,2 % der Patienten) berichtet.

Für die Auswertung von unerwünschten Ereignissen wurden in dieser Zwischenauswertung nur solche herangezogen, die zu einem Abbruch oder einer Unterbrechung der Behandlung mit Fingolimod geführt haben. Daher ist davon auszugehen, dass die Rate aller kardialen Ereignisse (alle Ereignisse, unabhängig davon, ob sie zu einem Abbruch bzw. einer Unterbrechung der Applikation von Fingolimod führten oder nicht) höher ist.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus vorangegangenen Phase-III-Studien, war auch in dieser Studie die Applikation der ersten Fingolimod-Dosis mit einem vorübergehenden, meist asymptomatischen Absinken der Herzfrequenz, meist innerhalb der ersten 6 Stunden nach Applikation assoziiert. Zum Zeitpunkt 6 Stunden nach Applikation von Fingolimod wiesen 2,3 % der Patienten eine Bradykardie auf. Die aufgetretenen Bradykardien waren vom Ausmaß her in der überwiegenden Mehrzahl moderat (Puls 45 – 50 bpm). Nur ein solches Ereignis führte zum Abbruch oder einer Unterbrechung der Behandlung mit Fingolimod.

Insgesamt weisen die Ergebnisse der Studie START darauf hin, dass während der Initiierung einer Fingolimod-Therapie kein erhöhtes Risiko symptomatischer oder schwerer kardialer Ereignisse besteht.

Tabelle 4-214: Ergebnisse für den Endpunkt kardiale UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Studie: START

| | Behandlung | |
|--|--|-------|
| START | Fingolimod 0,5 mg (N = 599) | |
| Kardiale Ereignisse, die zum Abbruch oder einer Unterbrechung der Applikation der Studienmedikation führten | | |
| Patienten mit Ereignis – n (%) | 4 | (0,7) |
| Bradykardie – n (%) | 1 | (0,2) |
| AV-Block (II. Grades) – n (%) | 3 | (0,5) |
| Bradykardien zum Zeitpunkt 6 Stunden nach Applikation | | |
| Patienten mit Ereignis – n (%) | 14 | (2,3) |
| Puls zwischen 45 und 50 bpm – n (%) | 12 | (2,0) |
| Puls < 45 bpm – n (%) | 1 | (0,2) |
| Puls < 40 bpm – n (%) | 1 | (0,2) |
| bpm: „beats per minute“ [Schläge pro Minute] | | |
| Quelle: START Tables for Interim Analysis (11-Sep-2013) – Tabelle 1.3 und 1.6 (41) | | |

4.3.2.3.3.1.3 Ergebnisse der Studie PANGAEA

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus vorangegangenen Phase-III-Studien und dem bekannten Sicherheitsprofil von Fingolimod zeigte sich auch in dieser nicht-interventionellen Beobachtungsstudie eine Häufung der kardialen Ereignisse (hier insbesondere von Bradyarrhythmien) unmittelbar nach der ersten Applikation von Fingolimod. Im weiteren Verlauf traten solche Ereignisse nur noch selten auf.

Bis zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung wurden für 2,6 % der Patienten kardiale unerwünschte Ereignisse berichtet. Dabei handelte es sich zum größten Teil um Bradyarrhythmien (inklusive Störungen der Reizleitung) nach der ersten Medikationsapplikation, von denen wiederum etwa die Hälfte eine Bradykardie darstellte.

Die Ergebnisse der Studie PANGAEA weisen insgesamt darauf hin, dass während einer Fingolimod-Therapie kein erhöhtes Risiko symptomatischer oder schwerer kardialer Ereignisse besteht. Damit konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von Fingolimod sicher und gut verträglich ist. Aufgrund der medianen Beobachtungszeit von etwa 10 Monaten in dieser Zwischenauswertung können noch keine validen Aussagen zur Langzeitanwendung gemacht werden.

Tabelle 4-215: Ergebnisse für den Endpunkt kardiale UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Studie: PANGAEA

| | Behandlung | |
|--|---|-------|
| PANGAEA | Fingolimod 0,5 mg (N = 2239) | |
| Kardiale Ereignisse | | |
| Patienten mit Ereignis – n (%) | 58 | (2,6) |
| Bradykardie – n (%) | 24 | (1,1) |
| Bradyarrhythmien (inclusive Störungen der Reizleitung) nach der ersten Medikationsapplikation | | |
| Patienten mit Ereignis – n (%) | | |
| Bradykardie – n (%) | 24 | (1,1) |
| Erniedrigte Herzfrequenz - n (%) | 7 | (0,3) |
| AV-Block (II. Grades) – n (%) | 6 | (0,3) |
| Arrhythmie – n (%) | 5 | (0,2) |
| Sinusbradykardie – n (%) | 3 | (0,1) |
| AV-Block (I. Grades) – n (%) | 1 | (0,0) |
| Unregelmäßige Herzfrequenz – n (%) | 1 | (0,0) |
| Quelle: PANGAEA Interim Report – Tabelle 12-3 und 12-9 (42) | | |

4.3.2.3.3.1.4 Ergebnisse der Studie FTY720D2399E1

Bei den 63 Patienten der Studie FTY720D2399E1 wurden keine kardialen Ereignisse beobachtet.

Tabelle 4-216: Ergebnisse für den Endpunkt kardiale UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety) – Studie: FTY720D2399E1

| | Behandlung |
|-------------------------------------|---------------------------------------|
| FTY720D2399E1 | Fingolimod 0,5 mg (N = 63) |
| Kardiale Ereignisse | |
| Patienten mit Ereignis – n (%) | 0 |
| Quelle: CSR Tabelle 14.3.1-1.1 (45) | |

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Die Ergebnisse weiterer Untersuchungen werden supportiv vorgelegt. Auf eine Darstellung der Ergebnisse in Subgruppen wurde daher verzichtet.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 0) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus vorangegangenen Phase-III-Studien und dem bekannten Sicherheitsprofil von Fingolimod (Gilenya®) war auch in den beschriebenen Studien zur Sicherheit die Applikation der ersten Fingolimod-Dosis (FIRST, START, PANGEA) mit einem vorübergehenden, meist asymptomatischen Absinken der Herzfrequenz, meist innerhalb der ersten 6 Stunden nach Applikation assoziiert. Insgesamt war das Auftreten von Bradykardien jedoch selten. Bei Patienten mit einer über längere Zeit andauernden Fingolimod-Therapie (PANGAEA, FTY720D2399E1) wurden kardiale Ereignisse nur noch sehr selten bis gar nicht beobachtet.

Die Analyse der Daten zur kardialen Sicherheit weist zum gegenwärtigen Zeitpunkt darauf hin, dass während einer Therapie mit Fingolimod (Gilenya®) kein erhöhtes Risiko symptomatischer oder schwerwiegender kardialer Ereignisse besteht. Es wurden keine Signale identifiziert, die auf neue, bisher nicht bekannte kardiale Risiken hindeuten.

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 0 und 4.3.1 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Bewertung der Fragestellung wurde eine direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte klinische Prüfung (Evidenzstufe Ib) des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen. Die TRANSFORMS-Studie erlaubt aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, des Vergleichsarms, der erhobenen, im Anwendungsgebiet patientenrelevanten Endpunkte und der Studiendauer eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in den beiden relevanten Subpopulationen (Patienten, die eine vollständige (≥ 1 Jahr) Vorbehandlung mit mindestens einer DMT erhalten haben und Patienten, die keine vollständige (< 1 Jahr) Vorbehandlung mit mindestens einer DMT erhalten haben). Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene war niedrig.

Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der TRANSFORMS-Studie ist somit insgesamt hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in den relevanten Subpopulationen der Patienten mit einer vollständigen (≥ 1 Jahr) Vorbehandlung mit mindestens einer DMT bzw. ohne vollständige (< 1 Jahr) Vorbehandlung mit mindestens einer DMT geeignet.

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.

4.4.2.1 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben

Für Patienten, die eine **vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT** erhalten haben, bestehen ein medizinischer Nutzen und ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a.

Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, „wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens (...) erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, (...) eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ (46).

In der relevanten **Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten hatten**, war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten Krankheitsschüben signifikant überlegen und hinsichtlich des Anteils schubfreier Patienten zu Monat 12 tendenziell überlegen (Tabelle 4-217). Unter Fingolimod war die Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a. Hinsichtlich der weiteren Endpunkte unterschied sich Fingolimod nicht statistisch signifikant von IFN-beta 1a.

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, Geschlecht oder die Krankheitsschwere der Patienten oder Zentrums- und Ländereffekte. Somit besteht der beträchtliche Zusatznutzen von Fingolimod in der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben, ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Tabelle 4-217: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte, Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr

| Subpopulation: Patienten mit vollständiger Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT | |
|---|--|
| Endpunkt | Zusatznutzen Fingolimod vs. IFN-beta 1a |
| Mortalität | |
| • Todesfälle, gesamt | = |
| Morbidität | |
| Krankheitsschübe | |
| • Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe zu Monat 12 | + |
| • Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 | (+) |
| Behinderungsprogression (EDSS) | |
| • Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 | = |

| Subpopulation: Patienten mit vollständiger Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT | |
|--|--|
| Endpunkt | Zusatznutzen Fingolimod vs. IFN-beta 1a |
| Schweregrad der Behinderung (MSFC) <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt (MSFC-z) • Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW) • Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT) • Kognitive Funktion (PASAT-3) | = = = = |
| Unerwünschte Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • Abbruch wegen UE • Relevante UE: grippeähnliche Symptome | = = = + |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D Indexwert • EQ-5D VAS • PRIMUS QoL • PRIMUS Activities • Krankheitsbedingte Fatigue (mFIS) | = = = = = |
| + Fingolimod signifikant überlegen ($p < 0,05$) | |
| (+) Fingolimod tendenziell überlegen ($p \geq 0,05$ und $p < 0,10$) | |
| = kein Unterschied zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a ($p > 0,10$) | |
| (-) Fingolimod tendenziell unterlegen ($p \geq 0,05$ und $p < 0,10$) | |
| - Fingolimod signifikant unterlegen ($p < 0,05$) | |

4.4.2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben

Für Patienten, die **keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT** erhalten haben, bestehen ein medizinischer Nutzen und ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a.

Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, „wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens (...) erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, (...) eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ (46).

In der relevanten **Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten hatten**, war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten Krankheitsschüben signifikant überlegen und hinsichtlich des Anteils schubfreier Patienten zu

Monat 12 tendenziell überlegen (Tabelle 4-218). Fingolimod war IFN-beta 1a auch in der Verbesserung der kognitiven Funktion (PASAT-3) signifikant überlegen und hinsichtlich der Verbesserung des Schweregrads der Behinderung insgesamt (MSFC-z) und der Verbesserung der Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT) tendenziell überlegen. Unter Fingolimod war die Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a. Hinsichtlich der weiteren Endpunkte unterschied sich Fingolimod nicht statistisch signifikant von IFN-beta 1a.

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, Geschlecht oder die Krankheitsschwere der Patienten oder Zentrums- und Ländereffekte. Somit besteht der beträchtliche Zusatznutzen von Fingolimod in der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben, ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Tabelle 4-218: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte, Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

| Subpopulation: Patienten ohne vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT | |
|--|--|
| Endpunkt | Zusatznutzen Fingolimod vs. IFN-beta 1a |
| Mortalität | |
| • Todesfälle, gesamt | = |
| Morbidität | |
| Krankheitsschübe | |
| • Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe zu Monat 12 | + |
| • Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 | (+) |
| Behinderungsprogression (EDSS) | |
| • Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 | = |
| Schweregrad der Behinderung (MSFC) | |
| • Gesamt (MSFC-z) | (+) |
| • Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW) | = |
| • Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT) | (+) |
| • Kognitive Funktion (PASAT-3) | + |
| Unerwünschte Ereignisse | |
| • UE | = |
| • SUE | (-) |
| • Abbruch wegen UE | = |
| • Relevante UE: grippeähnliche Symptome | + |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | |

| Subpopulation: Patienten ohne vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT | |
|--|---|
| Endpunkt | Zusatznutzen Fingolimod vs. IFN-beta 1a |
| <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D Indexwert • EQ-5D VAS • PRIMUS QoL • PRIMUS Activities • Krankheitsbedingte Fatigue (mFIS) | = = = = = |
| + | Fingolimod signifikant überlegen ($p < 0,05$) |
| (+) | Fingolimod tendenziell überlegen ($p \geq 0,05$ und $p < 0,10$) |
| = | kein Unterschied zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a ($p > 0,10$) |
| (-) | Fingolimod tendenziell unterlegen ($p \geq 0,05$ und $p < 0,10$) |
| - | Fingolimod signifikant unterlegen ($p < 0,05$) |

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 4-219: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---------------------------------|
| Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (≥ 1 Jahr) erhalten haben | Beträchtlich |
| Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer DMT (< 1 Jahr) erhalten | 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.

Nicht zutreffend. Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend. Zur Herleitung des Zusatznutzens im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Die Ergebnisse weiterer Untersuchungen wurden supportiv präsentiert. Diese Ergebnisse dienen der Darstellung der kardiovaskulären Überwachung von Fingolimod, wie sie in den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Fingolimod vom 29.03.2012 durch den G-BA gefordert wurde (2) und dienen nicht der Nutzenbewertung.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) 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. Im Dossier werden keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

TRANSFORMS – FTY720D2302 (Studie des pU, RCT – direkter Vergleich) (5); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT 00340834] (6), ICTRP ID: [NCT00340834] (7). Publikationen: Cohen (2010) (10)

Folgende Studien wurden supportiv zur Darstellung der Überwachung kardialer Risiken herangezogen:

FIRST – FTY720D2316 (Studie des pU, nicht-vergleichende Studie) (40); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT01127750] (28), ICTRP ID: [2010-019029-32] (29-31). Publikationen: Gold (2013) (32)

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

START – FTY720DDE17 (Studie des pU, nicht-vergleichende Studie) (37, 41, 47); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT01585298] (33, 34), ICTRP ID: [2012-000653-32] (35, 36)

PANGAEA – FTY720DDE02 (Studie des pU, nicht-vergleichende Studie) (42, 43); Studienregistereinträge: keine. Publikationen: Ziemssen (2012) (44)

FTY720D2399E1 (Studie des pU, nicht-vergleichende Studie) (45); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT01281657] (38, 39), ICTRP ID: [NCT01281657] (39)

4.7 Referenzliste

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

Referenzliste

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-098. Datum des Gesprächs: 04.12.2013. 2013.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 2012.
3. IQWiG. Allgemeine Methoden - Version 4.0. 2011.
4. European Medicines Agency. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis. 2007.
5. Novartis. FTY720D2302 (TRANSFORMS): 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 [Studienbericht]. 2008.
6. Novartis. Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (TRANSFORMS) [NCT00340834]. 2012 [zuletzt aktualisiert 16.07.2012; abgerufen am 23.09.2013]; Abrufbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00340834?term=NCT00340834&rank=1§=X430125>.
7. Novartis. Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase TRANSFORMS [NCT00340834]. 2012 [zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 23.09.2013]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00340834>.
8. Novartis. NCT01633112 (clinicaltrials.gov) - MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone (CFTY720D2312). 2014 [zuletzt aktualisiert 17.04.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633112>.
9. Novartis. NCT01633112 (ICTRP) - MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone (CFTY720D2312). 2014 [zuletzt aktualisiert 28.04.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01633112>.

10. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402-15.
11. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005;58(6):840-6.
12. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose - Ergänzung 2014 der Online-Ausgabe. 2014 [zuletzt aktualisiert 23.04.2014; abgerufen am 28.04.2014]; Abrufbar unter: <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose.html>.
13. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) / Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS). DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. 2012 [zuletzt aktualisiert 09.08.2012; abgerufen am 24.09.2013]; Abrufbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-050.html>.
14. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien der DGN 2008, Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. 2008 [zuletzt aktualisiert 2011/03/23; abgerufen am]; Abrufbar unter: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_034.pdf.
15. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, et al. Multiple-Sklerose-Register in Deutschland: Ausweitung des Projektes 2005/2006. *DtschArzteblInt*. 2008;105(7):113-9.
16. Khil LF, P.; Zettl, U.K.; Elias, W.; Freidel, M.; Haas, J.; Pitschnau-Michel, D.; Schimrigk, S.; Rieckmann, P. Update on the German MS Register - Immunotherapy and drug discontinuation. 2009.
17. Amato MP, Grimaud J, Achiti I, Bartolozzi ML, Adeleine P, Hartung HP, et al. European validation of a standardized clinical description of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004;251(12):1472-80. Epub 2005/01/13.
18. Syndulko K, Ke D, Ellison GW, Baumhefner RW, Myers LW, Tourtellotte WW. Comparative evaluations of neuroperformance and clinical outcome assessments in chronic progressive multiple sclerosis: I. Reliability, validity and sensitivity to disease progression. *Multiple Sclerosis Study Group. Mult Scler*. 1996;2(3):142-56. Epub 1996/10/01.
19. Fischer JSJ, A.J.; Kniker, J.E.; Rudick, R.A.; Cutter, G. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) Administration and scoring manual (revised, October 2001): National Multiple Sclerosis Society; 2001.
20. Rudick RA, Cutter G, Reingold S. The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler*. 2002;8(5):359-65.
21. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*. 2001;33(5):337-43. Epub 2001/08/09.
22. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2005;14(6):1523-32. Epub 2005/08/23.
23. Doward LC, McKenna SP, Meads DM, Twiss J, Eckert BJ. The development of patient-reported outcome indices for multiple sclerosis (PRIMUS). *Mult Scler*. 2009;15(9):1092-102. Epub 2009/06/27.
24. McKenna SP, Doward LC, Twiss J, Hagell P, Oprandi NC, Fisk J, et al. International development of the patient-reported outcome indices for multiple sclerosis (PRIMUS).

- Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2010;13(8):946-51. Epub 2010/07/30.
25. Twiss J, Doward LC, McKenna SP, Eckert B. Interpreting scores on multiple sclerosis-specific patient reported outcome measures (the PRIMUS and U-FIS). Health and quality of life outcomes. 2010;8:117. Epub 2010/10/13.
 26. Elbers RG, Rietberg MB, van Wegen EE, Verhoef J, Kramer SF, Terwee CB, et al. Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2012;21(6):925-44. Epub 2011/10/21.
 27. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. Mult Scler. 2005;11(1):76-80. Epub 2005/03/01.
 28. Novartis. NCT01127750 (clinicaltrials.gov) - A 4-month, Open-label, Multi-center Study to Explore Tolerability and Safety and Health Outcomes of FTY720 in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (FIRST) (CFTY720D2316). 2012 [zuletzt aktualisiert 18.01.2012; abgerufen am 05.02.2014]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01127750>.
 29. Novartis. EUCTR2010-019029-32-DE (ICTRP) - A 4-month, open-label, multi-center study to explore tolerability and safety and health outcomes of FTY720 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (FIRST) (CFTY720D2316). 2012 [zuletzt aktualisiert 22.10.2012; abgerufen am 05.02.2014]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-DE>.
 30. Novartis. 2010-019029-32 (clinicaltrialsregister.eu) - A 4-month, open-label, multi-center study to explore tolerability and safety and health outcomes of FTY720 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (FIRST) (CFTY720D2316). 2011 [zuletzt aktualisiert 13.10.2011; abgerufen am 05.02.2014]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019029-32/DE>.
 31. Novartis. 2010-019029-32 (pharmnet-bund.de) - A 4-month, open-label, multi-center study to explore tolerability and safety and health outcomes of FTY720 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (FIRST) (CFTY720D2316). 2011 [zuletzt aktualisiert 07.10.2011; abgerufen am 04.02.2014]; Abrufbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
 32. Gold R, Comi G, Palace J, Siever A, Gottschalk R, Bijarnia M, et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. J Neurol. 2013. Epub 2013/11/14.
 33. Novartis. NCT01585298 (clinicaltrials.gov) - A 1-week, Open-label, Multi-center Study to Explore Conduction Abnormalities During First Dose Administration of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (START) (CFTY720DDE17). 2013 [zuletzt aktualisiert 03.05.2013; abgerufen am 16.01.2014]; Abrufbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01585298?term=NCT01585298&rank=1>.
 34. Novartis. NCT01585298 (ICTRP) - A 1-week, Open-label, Multi-center Study to Explore Conduction Abnormalities During First Dose Administration of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (START) (CFTY720DDE17). 2013 [zuletzt aktualisiert 11.02.2013; abgerufen am 16.01.2014]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01585298>.

35. Novartis. 2012-000653-32 (clinicaltrialsregister.eu) - A 1-week, Open-label, Multi-center Study to Explore Conduction Abnormalities During First Dose Administration of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (START) (CFTY720DDE17). 2012 [zuletzt aktualisiert 27.06.2012; abgerufen am 16.01.2014]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000653-32/DE>.
36. Novartis. 2012-000653-32 (pharmnet-bund.de) - A 1-week, Open-label, Multi-center Study to Explore Conduction Abnormalities During First Dose Administration of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (START) (CFTY720DDE17). 2012 [zuletzt aktualisiert 27.06.2012; abgerufen am 16.01.2014]; Abrufbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
37. Schuh KM, M.; Limmroth, V.; Atrioventricular conduction abnormalities after the first dose of fingolimod (Gilenya) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: design of a phase IIIb-study (START). J Neurol. 2013;260 (Suppl I):123.
38. Novartis. NCT01281657 (clinicaltrials.gov) - Long Term Study of Fingolimod in MS Patients From the FTY Clinical Program (CFTY720D2399E1). 2012 [zuletzt aktualisiert 05.09.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281657>.
39. Novartis. NCT01281657 (ICTRP) - Long Term Study of Fingolimod in MS Patients From the FTY Clinical Program (CFTY720D2399E1). 2012 [zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01281657>.
40. Novartis. A 4-month, open-label, multi-center study to explore tolerability and safety and health outcomes of FTY720 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (FIRST) (FTY720D2316) [Studienbericht]. 2012.
41. Novartis. A 1-week, open-label, multi-center study to explore conduction abnormalities during first dose administration of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (START) - Tables for Interim Analysis (clean patients), 11-Sep-2013. 2013.
42. Novartis. PANGAEA: Post-authorization non-interventional German safety study of Gilenya® (fingolimod 0.5mg) in multiple sclerosis (MS) patients - Interim Report with a cut-off point on 04-Jan-2013. 2014.
43. Novartis. PANGAEA: Post-authorization non-interventional German safety study of Gilenya® (fingolimod 0.5mg) in multiple sclerosis (MS) patients - Progress Report. 2013.
44. Ziemssen TvL, T.; Kempcke, R.; Meergans, M.; Study design and first results of a non-interventional registry study to establish long-term safety and pharmaco-economic data on fingolimod (Gilenya) in multiple sclerosis patients in Germany (PANGAEA). J Neurol. 2012;259 (Suppl I):72.
45. Novartis. FTY720D2399E1 - A long term, multicenter, non-interventional, observational study monitoring long-term safety and effectiveness of GILENYA® (fingolimod 0.5 mg) in patients with multiple sclerosis who have participated in the Fingolimod clinical development program [Studienbericht]. 2012.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 20.06.2013 BAnz AT 13.08.2013 B2 ed2013.

47. Novartis. A 1-week, open-label, multi-center study to explore conduction abnormalities during first dose administration of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (START) [Study Protocol]. 2012.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 08.12.2010 | |
| Zeitsegment | 1980 to 2010 week 50 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Meglitinide/ | 848 |
| 2 | Nateglinide/ | 1686 |
| 3 | Repaglinide/ | 2118 |
| 4 | (glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti. | 1069 |
| 5 | (starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti. | 32 |
| 6 | (105816-04-4 or 135062-02-1).rn. | 2854 |
| 7 | or/1-6 | 3467 |
| 8 | Diabetes mellitus/ | 224164 |
| 9 | Non Insulin dependent Diabetes mellitus/ | 91081 |
| 10 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 379777 |
| 11 | or/8-10 | 454517 |
| 12 | (random* or double-blind*).tw. | 650136 |
| 13 | placebo*.mp. | 243550 |
| 14 | or/12-13 | 773621 |
| 15 | and/7,11,14 | 719 |

¹⁷ 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 ArzneimittelThema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose

Datenbanken:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Database of Systematic Reviews, COCHRANE Central Register of Controlled Trials

(keine generellen Einschränkungen)

Suchstrategien:

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbank | MEDLINE /MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations/MEDLINE Daily Update | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 28.04.2014 | |
| Zeitsegment | 1946 to April Week 3 2014 / April 25, 2014 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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. | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp fingolimod/ | 0 |
| 2 | fingolimod.mp. | 1283 |
| 3 | fty720.mp. | 1029 |
| 4 | fty 720.mp. | 55 |
| 5 | fty720a.mp. | 0 |
| 6 | fty 720a.mp. | 1 |
| 7 | tdi132.mp. | 0 |
| 8 | tdi 132.mp. | 0 |
| 9 | gilenia.mp. | 1 |
| 10 | gilenya.mp. | 57 |
| 11 | imusera.mp. | 1 |
| 12 | 162359-56-0.rn. | 0 |
| 13 | 162359-56-9.rn. | 0 |
| 14 | 3QN8BYN5QF.rn. | 1069 |
| 15 | or/1-14 | 1511 |
| 16 | exp multiple sclerosis/ | 43654 |
| 17 | multiple sclerosis.mp. | 55585 |
| 18 | exp myelitis, transverse/ | 2239 |
| 19 | demyelinating diseases/ | 9837 |
| 20 | exp encephalomyelitis, acute disseminated/ | 1474 |
| 21 | exp neuromyelitis optica/ | 1323 |
| 22 | devic.ti,ab. | 103 |
| 23 | devics.ti,ab. | 268 |
| 24 | demyelinat*.ti,ab. | 21702 |
| 25 | neuromyelitis.ti,ab. | 1605 |
| 26 | encephalomyelitis.ti,ab. | 14350 |
| 27 | optic neuritis.ti,ab. | 3671 |

| | | |
|----|-----------------------------------|--------|
| 28 | (myelitis adj1 transverse).ti,ab. | 1319 |
| 29 | or/16-28 | 85277 |
| 30 | randomized controlled trial.pt. | 371092 |
| 31 | randomized.mp. | 559622 |
| 32 | placebo.mp. | 158083 |
| 33 | or/30-32 | 608650 |
| 34 | 15 and 29 and 33 | 69 |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbank | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 28.04.2014 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2014 April 25 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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. | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp fingolimod/ | 3750 |
| 2 | fingolimod.mp. | 3809 |
| 3 | fty720.mp. | 1487 |
| 4 | fty 720.mp. | 1729 |
| 5 | fty720a.mp. | 0 |
| 6 | fty 720a.mp. | 1 |
| 7 | tdi132.mp. | 0 |
| 8 | tdi 132.mp. | 0 |
| 9 | gilenia.mp. | 10 |
| 10 | gilanya.mp. | 328 |
| 11 | imusera.mp. | 2 |
| 12 | 162359-56-0.rn. | 3038 |
| 13 | 162359-56-9.rn. | 0 |
| 14 | or/1-13 | 3891 |
| 15 | exp encephalomyelitis/ | 6225 |
| 16 | exp demyelinating disease/ | 107096 |
| 17 | exp myelo optic neuropathy/ | 3536 |
| 18 | exp multiple sclerosis/ | 77901 |
| 19 | multiple sclerosis.mp. | 84952 |
| 20 | devic.ti,ab. | 195 |
| 21 | devics.ti,ab. | 384 |
| 22 | neuromyelitis.ti,ab. | 2922 |
| 23 | demyelinat*.ti,ab. | 28525 |
| 24 | encephalomyelitis.ti,ab. | 16303 |
| 25 | or/15-24 | 131914 |
| 26 | random:.tw. | 874242 |
| 27 | placebo:.mp. | 327962 |
| 28 | double-blind:.tw. | 145397 |
| 29 | or/26-28 | 1086262 |
| 30 | 14 and 25 and 29 | 595 |

| | |
|------------------|---|
| Datenbank | COCHRANE Central Register of Controlled Trials |
|------------------|---|

| Suchoberfläche Ovid | | |
|--|---|----------|
| Datum der Suche 28.04.2014 | | |
| Zeitsegment 1991 - January 2014 | | |
| Suchfilter --- | | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp fingolimod/ | 0 |
| 2 | fingolimod.mp. | 59 |
| 3 | fty720.mp. | 72 |
| 4 | fty 720.mp. | 1 |
| 5 | fty720a.mp. | 0 |
| 6 | fty 720a.mp. | 0 |
| 7 | tdi132.mp. | 0 |
| 8 | tdi 132.mp. | 0 |
| 9 | gilenia.mp. | 0 |
| 10 | gilanya.mp. | 1 |
| 11 | imusera.mp. | 0 |
| 12 | 162359-56-0.rn. | 0 |
| 13 | 162359-56-9.rn. | 0 |
| 14 | 3QN8BYN5QF.rn. | 0 |
| 15 | or/1-14 | 104 |
| 16 | exp multiple sclerosis/ | 1455 |
| 17 | demyelinating diseases/ | 53 |
| 18 | myelitis, transverse/ | 5 |
| 19 | exp optic neuritis/ | 87 |
| 20 | encephalomyelitis, acute disseminated/ | 3 |
| 21 | multiple sclerosis.mp. | 3100 |
| 22 | demyelinating disease* | 102 |
| 23 | transverse myelitis | 6 |
| 24 | neuromyelitis optica | 10 |
| 25 | optic neuritis | 176 |
| 26 | (disseminated adj4 encephalomyelitis).mp. | 6 |
| 27 | devic.mp. | 1 |
| 28 | devics.mp. | 1 |
| 29 | or/16-28 | 3266 |
| 30 | 15 and 29 | 50 |

| Datenbank COCHRANE Database of Systematic Reviews | | |
|--|-----------------|----------|
| Suchoberfläche Ovid | | |
| Datum der Suche 28.04.2014 | | |
| Zeitsegment 2005 – March 2014 | | |
| Suchfilter --- | | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp fingolimod/ | 0 |
| 2 | fingolimod.mp. | 11 |
| 3 | fty720.mp. | 2 |
| 4 | fty 720.mp. | 1 |
| 5 | fty720a.mp. | 0 |
| 6 | fty 720a.mp. | 0 |
| 7 | tdi132.mp. | 0 |
| 8 | tdi 132.mp. | 0 |

| | | |
|----|-----------------|----|
| 9 | gilenia.mp. | 0 |
| 10 | gilenya.mp. | 2 |
| 11 | imusera.mp. | 0 |
| 12 | 162359-56-0.rm. | 0 |
| 13 | 162359-56-9.rm. | 0 |
| 14 | 3QN8BYN5QF.rm. | 0 |
| 15 | or/1-14 | 12 |

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 UntersuchungenThema:

Fingolimod: Safety-Studien bei Multipler Sklerose

Datenbanken:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials

(keine generellen Einschränkungen)

Suchstrategien:

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbank | MEDLINE /MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 28.04.2014 | |
| Zeitsegment | 1946 to April Week 3 2014 / April 25, 2014 | |
| Suchfilter | --- | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | fingolimod*.mp. | 1283 |
| 2 | fty 720.mp. | 55 |
| 3 | fty720.mp. | 1029 |
| 4 | gilenya.mp. | 57 |
| 5 | gilenia.mp. | 1 |
| 6 | or/1-5 | 1511 |
| 7 | exp multiple sclerosis/ | 43654 |
| 8 | multiple sclerosis.mp. | 55585 |

| | | |
|----|------------------------|---------|
| 9 | ms.mp. | 204913 |
| 10 | rrms.mp. | 1570 |
| 11 | or/7-10 | 237117 |
| 12 | exp heart/ | 400627 |
| 13 | exp heart diseases/ | 883968 |
| 14 | cardi*.mp. | 1042055 |
| 15 | heart.mp. | 964761 |
| 16 | atrio*.mp. | 28956 |
| 17 | atrial.mp. | 128323 |
| 18 | atrium.mp. | 25672 |
| 19 | av block*.mp. | 3293 |
| 20 | bradycard*.mp. | 22861 |
| 21 | safety.mp. | 317776 |
| 22 | or/12-21 | 2073075 |
| 23 | study.af. | 5960557 |
| 24 | trial.af. | 855581 |
| 25 | or/23-24 | 6246798 |
| 26 | 6 and 11 and 22 and 25 | 66 |

| | | |
|------------------------|------------------------------|-----------------|
| Datenbank | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 28.04.2014 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2014 April 25 | |
| Suchfilter | --- | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp *fingolimod/ | 1420 |
| 2 | fingolimod*.ti,ab. | 1084 |
| 3 | fty720.ti,ab. | 1414 |
| 4 | fty 720.ti,ab. | 87 |
| 5 | gilenya.ti,ab. | 132 |
| 6 | gilenia.ti,ab. | 2 |
| 7 | or/1-6 | 2285 |
| 8 | exp multiple sclerosis/ | 77901 |
| 9 | multiple sclerosis.ti,ab. | 65683 |
| 10 | ms.ti,ab. | 258642 |
| 11 | rrms.ti,ab. | 3399 |
| 12 | or/8-11 | 307213 |
| 13 | safety.mp. | 629778 |
| 14 | exp heart disease/ | 1320236 |
| 15 | exp heart/ | 599741 |
| 16 | heart.mp. | 1767021 |
| 17 | cardi*.mp. | 1440558 |
| 18 | atrio*.mp. | 45016 |
| 19 | atrial.mp. | 154462 |
| 20 | atrium.mp. | 158196 |
| 21 | av block*.mp. | 4987 |
| 22 | bradycard*.mp. | 44866 |
| 23 | or/13-22 | 3013907 |
| 24 | study.mp. | 10639228 |
| 25 | trial.mp. | 1257224 |
| 26 | or/24-25 | 11054217 |
| 27 | 7 and 12 and 13 and 26 | 351 |

| Datenbank COCHRANE Central Register of Controlled Trials Suchoberfläche Ovid Datum der Suche 28.04.2014 Zeitsegment 1991 - January 2014 Suchfilter --- | | |
|--|-------------------------|----------|
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | fingolimod*.mp. | 59 |
| 2 | fty 720.mp. | 1 |
| 3 | fty720.mp. | 72 |
| 4 | gilenya.mp. | 1 |
| 5 | gilenia.mp. | 0 |
| 6 | or/1-5 | 104 |
| 7 | exp multiple sclerosis/ | 1455 |
| 8 | multiple sclerosis.mp. | 3100 |
| 9 | ms.mp. | 6336 |
| 10 | rrms.mp. | 203 |
| 11 | or/7-10 | 8096 |
| 12 | exp heart/ | 5159 |
| 13 | exp heart diseases/ | 31238 |
| 14 | cardi*.mp. | 54356 |
| 15 | heart.mp. | 57449 |
| 16 | atrio*.mp. | 883 |
| 17 | atrial.mp. | 6571 |
| 18 | atrium.mp. | 1283 |
| 19 | av block*.mp. | 141 |
| 20 | bradycard*.mp. | 2143 |
| 21 | safety.mp. | 57136 |
| 22 | or/12-21 | 144977 |
| 23 | 6 and 11 and 22 | 30 |

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 08.12.2010 |
| Suchstrategie | (Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] |
| Treffer | 23 |

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

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 28.04.2014 |
| Suchstrategie | (multiple sclerosis OR MS) [CONDITIONS] AND (fingolimod OR gilenya OR gilenia OR FTY720 OR FTY 720) [INTERVENTIONS] |
| Treffer | 46 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx |
| Datum der Suche | 28.04.2014 |
| Suchstrategie | (multiple sclerosis OR MS) [CONDITION] AND (fingolimod OR FTY720 OR FTY 720 OR Gilenya) [INTERVENTION] |
| Treffer | 51 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | PharmNet.Bund |
| Internetadresse | http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm |
| Datum der Suche | 28.04.2014 |
| Suchstrategie | (gilen?a OR fty?720 OR fingolimod) [TITLE] OR (gilen?a OR fty?720 OR fingolimod) [ACTIVE SUBSTANCE] |
| Treffer | 23 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 28.04.2014 |
| Suchstrategie | gilen*a OR fty720 OR fingolimod OR fty*720 |
| Treffer | 42 |

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

Thema:

Fingolimod: Safety-Studien bei Multipler Sklerose

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 28.04.2014 |
| Suchstrategie | (multiple sclerosis OR MS) [CONDITIONS] AND (fingolimod OR gilenya OR gilenia OR FTY720 OR FTY 720) [INTERVENTIONS] |
| Treffer | 46 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx |
| Datum der Suche | 28.04.2014 |
| Suchstrategie | (multiple sclerosis OR MS) [CONDITION] AND (fingolimod OR FTY720 OR FTY 720 OR Gilenya) [INTERVENTION] |
| Treffer | 51 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | PharmNet.Bund |
| Internetadresse | http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm |
| Datum der Suche | 28.04.2014 |
| Suchstrategie | (gilen?a OR fty?720 OR fingolimod) [TITLE] AND (gilen?a OR fty?720 OR fingolimod) [ACTIVE SUBSTANCE] |
| Treffer | 23 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 28.04.2014 |
| Suchstrategie | gilen*a OR fty720 OR fingolimod OR fty*720 |
| Treffer | 42 |

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 4.3.2.3.1.1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose

| Nr. | Volltext | Ausschlussgrund |
|-----|---|--|
| (1) | Novartis. NCT00355134 - Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.08.2012; abgerufen am 02.10.2013]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00355134 . | andere Vergleichstherapie (Placebo) |
| (2) | Miller D. Multiple sclerosis: new insights and therapeutic progress. Lancet Neurology. 2007;6(1):5-6. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (3) | Rixon P. Multiple strategies pay off in MS. Good Clinical Practice Journal. 2007;14(7):24-5. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (4) | Brown BA, Kantesaria PP, McDevitt LM. Fingolimod: A novel immunosuppressant for multiple sclerosis. Annals of Pharmacotherapy. 2007;41(10):1660-8. | andere Intervention (kein 0,5 mg Fingolimod-Arm) |
| (5) | Sorensen PS, Sellebjerg F. Oral fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis. The Lancet. 2008;372(9648):1447-8. | andere Intervention (Fumarat) |
| (6) | Novartis. NCT00662649 - Long Term Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2301E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.06.2012; abgerufen am 02.10.2013]; | andere Vergleichstherapie (keine Vergleichstherapie) |

| Nr. | Volltext | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00662649 . | |
| (7) | Novartis. NCT00289978 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.04.2012; abgerufen am 02.10.2013]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00289978 . | andere Vergleichstherapie (Placebo) |
| (8) | Heinzl S. Multiple sclerosis: New antibodies and oral drugs in sight. [German] Multiple sklerose: Neue antikörper und peroralia in sicht. Pharmazeutische Zeitung. 2009;154(25). | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (9) | Hughes B. First oral therapies for multiple sclerosis anticipated. Nature Reviews Drug Discovery. 2009;8(11):831-3. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (10) | Hartung HP. High-dose, high-frequency recombinant interferon beta-1a in the treatment of multiple sclerosis. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2009;10(2):291-309. | andere Intervention (IFN beta-1a) |
| (11) | Miravalle A, Corboy JR. Therapeutic options in multiple sclerosis: Five new things. Neurology. 2010;75(18 SUPPL.1):S22-S7. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (12) | Anonym. Fingolimod (Gilenya): An oral sphingosine 1-phosphate receptor modulator. Formulary. 2010;45(12). | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (13) | Novartis. NCT01201356 - Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (CFTY720D2399). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 07.03.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01201356 . | andere Vergleichstherapie (keine Vergleichstherapie) |
| (14) | Novartis. NCT01199861 - Effect of Treatment With Fingolimod on the Immune Response Following Seasonal Flu Vaccination and Tetanus Booster Injection in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS) (CFTY720D2320). 2012 [Zuletzt aktualisiert 15.05.2012; abgerufen am 02.10.2013]; Abrufbar unter: | andere Endpunkte (Immunantwort) |

| Nr. | Volltext | Ausschlussgrund |
|------|--|---|
| | http://clinicaltrials.gov/show/NCT01199861 . | |
| (15) | Novartis. NCT01333501 - A 18-month, Open-label, Rater-blinded, Randomized, Multi-center, Active-controlled, Parallel-group Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Fingolimod in Comparison to Interferon Beta 1b in Treating the Cognitive Symptoms Associated to Relapsing-remitting Multiple Sclerosis and to Assess Possible Relationship of These Effects to Regional Brain Atrophy (CFTY720DIT01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 09.05.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01333501 . | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |
| (16) | Anonym. Just another immunosuppressant for multiple sclerosis. <i>Prescrire International</i> . 2011;20(118):173-4+6-7. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (17) | Warnke C, Stuve O, Hartung HP, Fogdell-Hahn A, Kieseier BC. Critical appraisal of the role of fingolimod in the treatment of multiple sclerosis. <i>Neuropsychiatric Disease and Treatment</i> . 2011;7(1):519-27. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (18) | Filippi M. Multiple sclerosis in 2010: Advances in monitoring and treatment of multiple sclerosis. <i>Nature Reviews Neurology</i> . 2011;7(2):74-5. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (19) | Rizvi SA. Disease modifying agents in the treatment of multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2011;40:131-56. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (20) | Sharma S, Mathur AG, Pradhan S, Singh DB, Gupta S. Fingolimod (FTY720): First approved oral therapy for multiple sclerosis. <i>Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics</i> . 2011;2(1):49-51. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (21) | Huggins A, Sergott RC. Background and rationale for mechanism of action, efficacy, and safety of fingolimod (Gilenya), the first oral therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis: With special emphasis upon visual safety. <i>Current Opinion in Ophthalmology</i> . | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |

| Nr. | Volltext | Ausschlussgrund |
|------|---|---|
| | 2011;22(6):445-50. | |
| (22) | Hopkins CR. ACS chemical neuroscience molecule spotlight on gilenya (fingolimod; FTY720). ACS Chemical Neuroscience. 2011;2(3):116-7. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (23) | Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. P and T. 2012;37(3):175-84. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (24) | Frohman EM, Greenberg BM, Ratchford J, Zivadinov R. Addressing the challenges in risk assessment and risk management in multiple sclerosis. Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine. 2012;12(1):6-16. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (25) | Del Santo F, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: Summarising current information by network meta-analysis. European Journal of Clinical Pharmacology. 2012;68(4):441-8. | andere Population (Vorbehandlung - Subpopulationen werden nicht abgebildet) |
| (26) | Anonym. Fingolimod for multiple sclerosis. Drug and Therapeutics Bulletin. 2012;50(2):18-20. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (27) | Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE, Eckert BJ, Tyas DA. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: A meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. Current Medical Research and Opinion. 2012;28(5):767-80. | andere Population (Vorbehandlung - Subpopulationen werden nicht abgebildet) |
| (28) | He D, Xu Z, Dong S, Zhang H, Zhou H, Wang L, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. [Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012;12:CD009882. | andere Intervention (Teriflunomid) |
| (29) | Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis. Clinical Therapeutics. 2012;34(4):857-69.e9. | andere Population (Vorbehandlung - Subpopulationen werden nicht abgebildet) |
| (30) | Ingwersen J, Aktas O, Kuery P, Kieseier B, Boyko A, Hartung HP. Fingolimod in multiple sclerosis: Mechanisms of action and clinical efficacy. Clinical Immunology. 2012;142(1):15- | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |

| Nr. | Volltext | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | 24. | |
| (31) | Fox RJ. In the coming year we should abandon interferons and glatiramer acetate as first-line therapy for MS: Yes. Multiple Sclerosis. 2013;19(1):24-5. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (32) | Zarbin MA, Jampol LM, Jager RD, Reder AT, Francis G, Collins W, et al. Ophthalmic Evaluations in Clinical Studies of Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. Ophthalmology. 2013. | andere Endpunkte (Augenuntersuchungen) |
| (33) | Sobieraj DM. New molecular entity. Formulary. 2013;48(7):230-1. | andere Intervention (Diclegis) |
| (34) | Chamberlin KW. New molecular entity. Formulary. 2013;48(8):256-7. | andere Intervention (Tecfidera) |
| (35) | Fazekas F, Bajenaru O, Berger T, Fabjan TH, Ledinek AH, Jakab G, et al. How does fingolimod (gilenya) fit in the treatment algorithm for highly active relapsing-remitting multiple sclerosis? Frontiers in Neurology. 2013;4 MAY. | anderer Publikationstyp (narrativer Review) |
| (36) | Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, Ziakas P, Bakalos G, Papadimitriou D, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. J Clin Pharm Ther. 2013. | andere Population (RRMS, SPMS und PRMS) |
| (37) | Fahrbach K, Huelin R, Martin AL, Kim E, Dastani HB, Rao S, et al. Relating relapse and T2 lesion changes to disability progression in multiple sclerosis: A systematic literature review and regression analysis. BMC Neurology. 2013;13. | andere Intervention (Analyse von zugelassenen DMTs zusammen) |
| (38) | Hussar DA, Polyak G. Lorcaserin, dimethyl fumarate, and bedaquiline fumarate. Journal of the American Pharmacists Association. 2013;53(3):328-34. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (39) | Cutter GR, Wang G. Cost-effectiveness analyses Beauty and the beast? Neurology: | anderer Publikationstyp |

| Nr. | Volltext | Ausschlussgrund |
|------|---|-----------------------------------|
| | Clinical Practice. 2013;3(5):436-9. | (unsystematischer Review) |
| (40) | Mehling M, Hilbert P, Fritz S, Durovic B, Eichin D, Gasser O, et al. Antigen-specific adaptive immune responses in fingolimod-treated multiple sclerosis patients. <i>Annals of Neurology</i> . 2011;69(2):408-13. | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (41) | Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and mixed treatment comparison. <i>Current medical research and opinion</i> . 2014;30(4):613-27. | andere Population (RRMS und CIS) |

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 UntersuchungenThema:

Fingolimod: Safety-Studien bei Multipler Sklerose

| Nr. | Volltext | Ausschlussgrund |
|-----|--|--|
| (1) | Gold R, Hartung HP. Long-term therapy with fingolimod for relapsing MS: 5-year safety and efficacy data of a phase II extension study. [German] Langzeittherapie mit Fingolimod bei schubformiger MS: Sicherheits- und | andere Intervention (kein 0,5 mg Fingolimod-Arm) |

| Nr. | Volltext | Ausschlussgrund |
|-----|---|---|
| | Wirksamkeitsdaten einer Phase-II-Extensionsstudie nach 5 Jahren. Aktuelle Neurologie. 2013;40(2):79-84. | |
| (2) | Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, Ziakas P, Bakalos G, Papadimitriou D, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2013;38(6):433-9. | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (3) | Fox RJ. In the coming year we should abandon interferons and glatiramer acetate as first-line therapy for MS: Yes. Multiple Sclerosis. 2013;19(1):24-5. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (4) | Maciejek Z, Wojcik-Draczkowska H, Wawrzyniak S, Niezgodzinska-Maciejek A. Evaluation of efficacy, safety and tolerability of fingolimod in patients with the relapsing form of multiple sclerosis - 12-month observation. A preliminary report. Neurologia i Neurochirurgia Polska. 2013;47(2):145-51. | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (5) | Zarbin MA, Jampol LM, Jager RD, Reder AT, Francis G, Collins W, et al. Ophthalmic evaluations in clinical studies of fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. Ophthalmology. 2013;120(7):1432-9. | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (6) | Hanson KA, Agashivala N, Stringer SM, Balantac Z, Brandes DW. A cross-sectional survey of patient satisfaction and subjective experiences of treatment with fingolimod. Patient Preference and Adherence. 2013;7:309-18. | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (7) | Anonym. Fingolimod for multiple sclerosis. Drug and Therapeutics Bulletin. 2012;50(2):18-20. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |

| Nr. | Volltext | Ausschlussgrund |
|------|--|---|
| (8) | Ontaneda D, Hara-Cleaver C, Rudick RA, Cohen JA, Bermel RA. Early tolerability and safety of fingolimod in clinical practice. Journal of the Neurological Sciences. 2012;323(1-2):167-72. | andere Population (RRMS, SPMS, PPMS und CIS) |
| (9) | Haas J, Linker RA, Hartung HP, Meergans M, Ortler S, Tracik F. Fingolimod compassionate use program: Case study on the concept of a therapy option for multiple sclerosis prior to marketing approval. [German] Fingolimod-Compassionate-use-Programm: Fallstudie zum Konzept einer Therapieoption bei Multipler Sklerose vor Zulassung und Markteinführung. Nervenarzt. 2012;83(12):1575-81. | andere Population (Compassionate-use-Programm) |
| (10) | Hopkins CR. ACS chemical neuroscience molecule spotlight on gilenya (fingolimod; FTY720). ACS Chemical Neuroscience. 2011;2(3):116-7. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (11) | Cada D, Levien T, Baker D. Formulary drug reviews-Fingolimod. Hospital Pharmacy. 2011;46(2):122-9. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (12) | Novartis. NCT01333501 - A 18-month, Open-label, Rater-blinded, Randomized, Multi-center, Active-controlled, Parallel-group Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Fingolimod in Comparison to Interferon Beta 1b in Treating the Cognitive Symptoms Associated to Relapsing-remitting Multiple Sclerosis and to Assess Possible Relationship of These Effects to Regional Brain Atrophy (CFTY720DIT01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 28.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01333501 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (13) | Novartis. 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 Remitting Multiple | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

| Nr. | Volltext | Ausschlussgrund |
|------|--|---|
| | Sclerosis (CFTY720DUS01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014; abgerufen am 28.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01216072 . | |
| (14) | Novartis. NCT01201356 - Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (CFTY720D2399). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 28.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01201356 . | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |
| (15) | Novartis. NCT00289978 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.04.2012; abgerufen am 28.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00289978 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (16) | Hecht B. Multiple sclerosis: Oral therapy with fingolimod. [German] Multiple sklerose: Orale therapie mit fingolimod. Arzneimitteltherapie. 2010;28(4):135-8. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (17) | Anonym. Fingolimod (Gilenya): An oral sphingosine 1-phosphate receptor modulator. Formulary. 2010;45(12). | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (18) | Schwarz A, Korporal M, Hosch W, Max R, Wildemann B. Critical vasospasm during fingolimod (FTY720) treatment in a patient with multiple sclerosis. Neurology. 2010;74(24):2022-4. | andere Intervention (kein 0,5 mg Fingolimod-Arm) |
| (19) | Novartis. NCT00774670 - Extension to CFTY720D2309 (24-month Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of 0.5 mg and 1.25 mg Fingolimod [FTY720] Administered Orally Once Daily Versus Placebo in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis [RRMS]) | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

| Nr. | Volltext | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | (CFTY720D2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.08.2012; abgerufen am 28.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00774670 . | |
| (20) | Novartis. NCT00662649 - Long Term Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2301E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.06.2012; abgerufen am 28.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00662649 . | anderer Studientyp (randomisierte Studie) |
| (21) | Brown BA, Kantesaria PP, McDevitt LM. Fingolimod: A novel immunosuppressant for multiple sclerosis. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 2007;41(10):1660-8. | andere Intervention (kein 0,5 mg Fingolimod-Arm) |
| (22) | Miller D. Multiple sclerosis: new insights and therapeutic progress. <i>Lancet Neurology</i> . 2007;6(1):5-6. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (23) | Massberg S, Von AUH. Fingolimod and sphingosine-1-phosphate - Modifiers of lymphocyte migration. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2006;355(11):1088-91. | anderer Publikationstyp (unsystematischer Review) |
| (24) | Novartis. NCT00355134 - Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.08.2012; abgerufen am 28.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00355134 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (25) | Novartis. NCT00340834 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (CFTY720D2302). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014; abgerufen am 28.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00340834 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

| Nr. | Volltext | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| (26) | Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, et al. Fingolimod (FTY720) therapy in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis over 12 months: results of a phase 2 observational extension. BMC Neurology. 2014;14(1):21. | anderer Studientyp (randomisierte Phase-2-Studie) |
| (27) | Novartis. NCT01317004 - 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 (CFTY720DIT02). 2014 [Zuletzt aktualisiert 25.02.2014; abgerufen am 28.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01317004 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (28) | Freedman MS. Treatment options for patients with multiple sclerosis who have a suboptimal response to interferon-beta therapy. European Journal of Neurology. 2014;21(3):377-e20. | Review ohne zusätzlich relevante Studie |
| (29) | Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and mixed treatment comparison. Current medical research and opinion. 2014;30(4):613-27. | anderer Studientyp (Mixed Treatment Comparison von randomisierten Studien) |
| (30) | Cohen M, Maillart E, Tourbah A, De Seze J, Vukusic S, Brassat D, et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. JAMA neurology. 2014;71(4):436-41. | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (31) | Schurmann P, Basra S, Awar OG, Aguilar D, Basant A, Dragan E, et al. Abnormal rhythms in patients without known cardiac disease after a | anderer Studientyp (retrospektive Datenerhebung) |

| Nr. | Volltext | Ausschlussgrund |
|------------|--|--|
| | first dose of fingolimod. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2014;3(3):408-12. | |
| (32) | Francis G, Kappos L, O'Connor P, Collins W, Tang D, Mercier F, et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. Multiple Sclerosis. 2014;20(4):471-80. | anderer Studientyp (Evaluation von randomisierten Studien) |

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.3.2.3.1.1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (clinicaltrials.gov)

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|---|-------------------------------------|
| (1) | Novartis. NCT01199861 - Effect of Treatment With Fingolimod on the Immune Response Following Seasonal Flu Vaccination and Tetanus Booster Injection in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS) (CFTY720D2320). 2012 [Zuletzt aktualisiert 15.05.2012; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199861 . | andere Studiendauer (3 Monate) |
| (2) | Novartis. NCT00355134 - Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.08.2012; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00355134 . | andere Vergleichstherapie (Placebo) |
| (3) | Novartis. NCT01127750 - Tolerability and Safety and Health Outcomes in Relapsing Multiple Sclerosis (MS) Patients (CFTY720D2316). 2012 [Zuletzt aktualisiert 18.01.2012; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127750 . | andere Studiendauer (4 Monate) |
| (4) | Novartis. NCT01497262 - Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis | andere Studiendauer (4 Monate) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|--|---|
| | (CFTY720D2325). 2014 [Zuletzt aktualisiert 05.02.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497262 . | |
| (5) | Novartis. NCT01490840 - Effect of Physical ACTivity in Fingolimod Treated patiEnts (PACE) With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DDE07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490840 . | andere Intervention (körperliche Aktivität) |
| (6) | Novartis. NCT01534182 - Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (EPOC) (CFTY720DRU01). 2013 [Zuletzt aktualisiert 14.03.2013; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534182 . | andere Studiendauer (6 Monate) |
| (7) | Novartis. NCT00662649 - Long-term Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2301E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.06.2012; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662649 . | andere Vergleichstherapie (Fingolimod) |
| (8) | Novartis. NCT01779934 - OL, Single-arm Extension Study to the Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of 0.5 mg FTY720 Administered Orally Once Daily Versus Placebo in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis (CFTY720D2306E1). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779934 . | andere Population (PPMS) |
| (9) | Novartis. NCT00289978 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.04.2012]; | andere Vergleichstherapie (Placebo) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|---|
| | abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289978 . | |
| (10) | Novartis. NCT00731692 - FTY720 in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis (CFTY720D2306). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00731692 . | andere Population (PPMS) |
| (11) | Novartis. NCT01310166 - Biomarker Study After Initiation of Treatment With Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DDE01). 2013 [Zuletzt aktualisiert 18.01.2013; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01310166 . | andere Studiendauer (6 Monate) |
| (12) | Novartis. NCT01499667 - Disease Control and Safety in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Switching From Natalizumab to Fingolimod (CFTY720D2324). 2014 [Zuletzt aktualisiert 25.02.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499667 . | andere Studiendauer (32 Wochen) |
| (13) | Novartis. NCT00537082 - Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS) (CFTY720D1201). 2011 [Zuletzt aktualisiert 19.04.2011; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537082 . | andere Studiendauer (6 Monate) |
| (14) | Novartis. NCT00670449 - An Extension Study of the Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (CFTY720D1201E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 26.06.2013; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670449 . | andere Vergleichstherapie (Fingolimod) |
| (15) | Charite University Berlin. NCT01790269 - Monitoring Natural Killer Cells in Multiple Sclerosis Patients Treated With Fingolimod. 2014 [Zuletzt aktualisiert 12.03.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: | anderer Studientyp (Beobachtungsstudie) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790269 . | |
| (16) | Novartis. NCT00333138 - Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (CFTY720D2201). 2013 [Zuletzt aktualisiert 24.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00333138 . | andere Intervention (kein 0,5 mg Fingolimod-Arm) |
| (17) | Novartis. 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 (CFTY720DUS01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216072 . | andere Studiendauer (6 Monate) |
| (18) | Novartis. NCT01317004 - Patients With RRMS:Candidates for MS Therapy Change (CFTY720DIT02). 2013 [Zuletzt aktualisiert 25.02.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317004 . | andere Studiendauer (6 Monate) |
| (19) | Novartis. NCT01892722 - Safety and Efficacy of Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis (CFTY720D2311). 2014 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892722 . | andere Population (Patienten im Kindesalter) |
| (20) | Novartis. NCT01201356 - Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (CFTY720D2399). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201356 . | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (21) | Kuopio University Hospital. NCT01704183 - Effect of Fingolimod on the Cardiac Autonomic Regulation in Patients With Multiple Sclerosis. 2013 [Zuletzt aktualisiert 12.08.2013; abgerufen am 04.10.2013]; | andere Vergleichstherapie (keine) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704183 . | |
| (22) | Novartis. NCT01281657 - Long Term Study of Fingolimod in MS Patients From the FTY Clinical Program (CFTY720D2399E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 05.09.2012; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281657 . | anderer Studientyp (Beobachtungsstudie) |
| (23) | Heinrich-Heine University Duesseldorf. NCT01755871 - Long-term Effect of Fingolimod on Circulating Immunocompetent Mononuclear Cells in Patients With Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 27.02.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755871 . | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (24) | University of Southern California. NCT01592097 - Exploratory Study to Assess Clinical Response to Gilenya (Fingolimod) in Relapsing Remitting Hispanic Multiple Sclerosis Forms (CFTY720DUS04T). 2012 [Zuletzt aktualisiert 29.06.2012; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592097 . | anderer Studientyp (Beobachtungsstudie) |
| (25) | Novartis. NCT01623596 - Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DUS09). 2014 [Zuletzt aktualisiert 29.04.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623596 . | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |
| (26) | Novartis. NCT01442194 - Safety Study in Patients With Multiple Sclerosis Treated Fingolimod or Other Approved Disease-modifying Therapies (CFTY720D2403). 2013 [Zuletzt aktualisiert 28.10.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442194 . | anderer Studientyp (Beobachtungsstudie) |
| (27) | Simnad V. NCT01811290 - A Pilot Study | anderer Studientyp |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | Assessing the Impact of Gilenya Therapy on Bone Density Change in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. 2013 [Zuletzt aktualisiert 05.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811290 . | (Beobachtungsstudie) |
| (28) | Novartis. NCT01585298 - Study to validate telemetric ECG Systems for first Dose Administration of Fingolimod (START) (CFTY720DDE17). 2014 [Zuletzt aktualisiert 21.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585298 . | andere Studiendauer (1 Woche) |
| (29) | Novartis. NCT01621269 - ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon (CFTY720DDE12). 2013 [Zuletzt aktualisiert 27.08.2013; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621269 . | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (30) | Novartis. NCT01333501 - Fingolimod Versus Interferon Beta 1b in Cognitive Symptoms (CFTY720DIT01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333501 . | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |
| (31) | Novartis. NCT01498887 - Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy (CFTY720DES03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 25.02.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498887 . | anderer Studientyp (Beobachtungsstudie) |
| (32) | Novartis. NCT01436643 - Combination of Antidepressants and Fingolimod Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients With Depression (CFTY720DDE06). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436643 . | andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|---|
| (33) | Novartis. NCT01633112 - MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone (CFTY720D2312). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.04.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633112 . | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |
| (34) | Novartis. NCT01285479 - Pregnancy Registry Trial (CFTY720D2404). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.03.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285479 . | anderer Studientyp (Beobachtungsstudie) |
| (35) | Novartis. NCT01420055 - Fingolimod - Response According to Coping - Evaluation (CFTY720DFR03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420055 . | andere Studiendauer (4 Monate) |
| (36) | Novartis. NCT01709812 - Effect of an Individualized Patient Support Program on Treatment Satisfaction in Fingolimod-treated Patients With RRMS (CFTY720DDE19). 2013 [Zuletzt aktualisiert 03.05.2013; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709812 . | andere Studiendauer (6 Monate) |
| (37) | Charite University Berlin. NCT01647880 - MOdification of VIsual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study). 2014 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647880 . | andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte) |
| (38) | Novartis. NCT01578330 - A 12 -Month, Open-label, Multi-center Study to Explore the Health Outcomes of FTY720 (CFTY720DTR01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578330 . | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (39) | Novartis. NCT01705236 - A 3-year Multi-center Study to Describe Changes of OCT Parameters Under Treatment With Gilenya | andere Intervention (optische Kohärenz-Tomographie) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | (CFTY720DDE15TS). 2014 [Zuletzt aktualisiert 25.02.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705236 . | |
| (40) | Northwestern University. NCT00273364 - Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study. 2014 [Zuletzt aktualisiert 04.02.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273364 . | andere Intervention (Stammzelltherapie vs. Standardtherapie [IFN, GA, Gilenya, Tysabri]) |
| (41) | Novartis. NCT00785083 - A Study of the Effect of FTY720 on Pulmonary Function in Patients With Moderate Asthma (CFTY720D2102). 2009 [Zuletzt aktualisiert 08.05.2009; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00785083 . | andere Population (Asthma) |
| (42) | Novartis. NCT01941004 - A 12 Month Study, With a 6-month, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multi-center Parallel-Groups, Treatment Phase Evaluating Efficacy and Safety of Fingolimod 0.5 mg and a 6-month, Open-label, Treatment Phase, in Chinese Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2315). 2014 [Zuletzt aktualisiert 29.04.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01941004 . | andere Studiendauer (6 Monate) |
| (43) | University at Buffalo. NCT02021162 - Open-label, Single-blinded, Observational, Prospective, 24-months, Longitudinal, Controlled Study to Assess the Efficacy of Gilenya® on Development of Thalamus Pathology and Cognitive Impairment in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. 2013 [Zuletzt aktualisiert 19.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02 | anderer Studientyp (Beobachtungsstudie) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|-------------------------------------|
| | <u>021162.</u> | |
| (44) | University Hospital Toulouse. NCT01981161 - Difference in Efficacy of Natalizumab Versus Fingolimod for the Treatment of Multiple Sclerosis. 2013 [Zuletzt aktualisiert 16.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01981161 . | andere Vergleichstherapie (Tysabri) |
| (45) | Vehoff J. NCT02048072 - Evaluation of the Autonomic Nervous System During First-dosing With 0.5mg of Fingolimod (Gilenya) in Patients With Relapsing-remitting MS. 2014 [Zuletzt aktualisiert 27.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02048072 . | andere Vergleichstherapie (keine) |

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (ICTRP)

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|---|--|
| (1) | Novartis. EUCTR2012-005507-40 - Study to provide access to fingolimod to Multiple Sclerosis patients who completed fingolimod phase IIIb studies and who benefited from treatment with fingolimod or do not have suitable alternative treatment options, but do not have access to the reimbursed drug (CFTY720DIT07). 2013 [Zuletzt aktualisiert 15.07.2013; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-005507-40-IT . | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (2) | Novartis. EUCTR2011-005677-23 - Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis (CFTY720D2311). 2013 [Zuletzt aktualisiert 04.11.2013; abgerufen am | andere Population (Patienten im Kindesalter) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------------------------|
| | 11.03.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-LT . | |
| (3) | Heinrich-Heine University Duesseldorf. NCT01755871 - Long-term Effect of Fingolimod on Circulating Immunocompetent Mononuclear Cells in Patients With Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.03.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01755871 . | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (4) | Charite Universitaet Berlin. EUCTR2012-000411-91 - Monitoring natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with fingolimod. 2013 [Zuletzt aktualisiert 18.03.2013; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000411-91-DE . | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (5) | Novartis. EUCTR2012-002637-11 - A 6 months, multicenter study to evaluate the effect of an individualized patient support program on treatment satisfaction in Fingolimod (FTY720)-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720DDE19). 2013 [Zuletzt aktualisiert 11.03.2013; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-002637-11-DE . | andere Studiendauer (6 Monate) |
| (6) | Novartis. EUCTR2012-000835-18 - A study to evaluate how safe and effective 0.5 mg FTY720 is in delaying disability progression if taken once daily, in patients with PPMS (CFTY720D2306E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 23.09.2013; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-SE . | andere Population (PPMS) |
| (7) | Osvah Pharmaceutical. IRCT201112267419N4 - Randomized, open labeled, multicenter study evaluating safety Fingolide in patients with | andere Vergleichstherapie (keine) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.04.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201112267419N4 . | |
| (8) | Charite Universitaetsmedizin Berlin. NCT01647880 - MODification of VISual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study). 2014 [Zuletzt aktualisiert 10.03.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01647880 . | andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte) |
| (9) | Charite Universitaet Berlin. EUCTR2011-004787-30 - Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya. 2012 [Zuletzt aktualisiert 12.11.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004787-30-DE . | andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte) |
| (10) | Novartis. NCT01633112 - MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone (CFTY720D2312). 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.04.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01633112 . | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |
| (11) | Novartis. NCT01623596 - Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DUS09). 2013 [Zuletzt aktualisiert 16.09.2013; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01623596 . | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |
| (12) | MSN Laboratories. CTRI/2012/05/002703 - Bioequivalence study of Fingolimod 0.5 mg capsules. 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.04.2014; | andere Population (gesunde Probanden) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002703 . | |
| (13) | Novartis. NCT01621269 - ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon (CFTY720DDE12). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.09.2013; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01621269 . | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (14) | Novartis. NCT01585298 - Study to validate telemetric ECG Systems for first Dose Administration of Fingolimod (START) (CFTY720DDE17). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01585298 . | andere Studiendauer (1 Woche) |
| (15) | Novartis. EUCTR2012-000653-32 - A study to explore heart function during first dose administration of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720DDE17). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.04.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000653-32-DE . | andere Studiendauer (1 Woche) |
| (16) | Novartis. NCT01578330 - A 12 -Month, Open-label, Multi-center Study to Explore the Health Outcomes of FTY720 (CFTY720DTR01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01578330 . | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (17) | Novartis. EUCTR2011-001437-16 - A 3 year study to determine if optical coherence tomography can be used to measure disease progression in patients with multiple sclerosis (CFTY720D2319). 2012 [Zuletzt aktualisiert 25.09.2012; abgerufen am 10.10.2013]; | andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|---|
| | Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001437-16-DE . | |
| (18) | Novartis. NCT01534182 - Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (CFTY720DRU01). 2013 [Zuletzt aktualisiert 18.03.2013; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01534182 . | andere Studiendauer (6 Monate) |
| (19) | Novartis. NCT01498887 - Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy (CFTY720DES03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.03.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01498887 . | anderer Studientyp (Beobachtungsstudie) |
| (20) | Novartis. NCT01497262 - Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2325). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.02.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01497262 . | andere Studiendauer (4 Monate) |
| (21) | Novartis. EUCTR2011-002969-38 - A 6-month, multicenter, randomized, controlled parallel group study to evaluate the effect of physical training on fatigue in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (Gilenya), followed by a 6 month optional extension phase (CFTY720DDE07). 2012 [Zuletzt aktualisiert 24.07.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-002969-38-DE . | andere Intervention (körperliche Aktivität) |
| (22) | Novartis. EUCTR2011-000770-60 - An open- | andere Vergleichstherapie |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | label, multi-center, expanded access study with fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis for whom no suitable therapy exists (CFTY720DIT03). 2013 [Zuletzt aktualisiert 17.06.2013; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000770-60-IT . | (keine) |
| (23) | Novartis. NCT01442194 - Safety Study in Patients With Multiple Sclerosis Treated Fingolimod or Other Approved Disease-modifying Therapies (CFTY720D2403). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01442194 . | anderer Studientyp (Beobachtungsstudie) |
| (24) | Novartis. NCT01420055 - Fingolimod - Response According to Coping - Evaluation (CFTY720DFR03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01420055 . | andere Studiendauer (4 Monate) |
| (25) | Novartis. EUCR2011-001692-39 - A study to evaluate the safety and tolerability of the combination of an antidepressive therapy with oral fingolimod in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis patients with mild to moderate depression (CFTY720DDE06). 2013 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001692-39-DE . | andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva) |
| (26) | Novartis. EUCR2011-001442-15 - A study to evaluate disease control and safety in patients with RRMS switching from natalizumab to fingolimod (CFTY720D2324). 2014 [Zuletzt aktualisiert 27.01.2014; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001442-15-DE . | andere Studiendauer (32 Wochen) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|---|
| (27) | Novartis. NCT01310166 - Biomarker Study After Initiation of Treatment With Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DDE01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01310166 . | andere Studiendauer (6 Monate) |
| (28) | Novartis. EUCTR2010-024017-31 - A 6-month, Randomized, Active Komparator, 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 (CFTY720DIT02). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-024017-31-IT . | andere Studiendauer (6 Monate) |
| (29) | Novartis. NCT01285479 - Pregnancy Registry Trial (CFTY720D2404). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.04.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01285479 . | anderer Studientyp (Beobachtungsstudie) |
| (30) | Novartis. NCT01281657 - Long Term Study of Fingolimod in MS Patients From the FTY Clinical Program (CFTY720D2399E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01281657 . | anderer Studientyp (Beobachtungsstudie) |
| (31) | Novartis. EUCTR2010-023023-19 - A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multi-center, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod (Gilenya) in comparison to interferon beta-1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|-----------------------------------|
| | multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy (CFTY720DIT01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 28.08.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023023-19-IT . | |
| (32) | Novartis. 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 (CFTY720DUS01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01216072 . | andere Studiendauer (6 Monate) |
| (33) | Novartis. EUCTR2010-020515-37 - long-term safety, tolerability and efficacy study of 0.5 mg fingolimod once daily in patients with multiple sclerosis (CFTY720D2399). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.10.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-FI . | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (34) | Novartis. EUCTR2010-019028-30 - A 3-month blinded, randomized, multicenter, placebocontrolled study to evaluate the effect of treatment with fingolimod on the immune response following seasonal influenza vaccination and tetanus toxoid booster injection in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (CFTY720D2320). 2012 [Zuletzt aktualisiert 23.05.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019028-30-FI . | andere Studiendauer (3 Monate) |
| (35) | Novartis. EUCTR2010-019029-32 - A 4-month, open-label, multi-center study to explore tolerability and safety and health outcomes of FTY720 in patients with relapsing forms of | andere Studiendauer (4 Monate) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | multiple sclerosis (CFTY720D2316). 2012 [Zuletzt aktualisiert 22.10.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-DE . | |
| (36) | Novartis. NCT00774670 - Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2309E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00774670 . | andere Vergleichstherapie (Placebo) |
| (37) | Novartis. EUCTR2008-002096-27 - A 24-month double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-002096-27-PL . | andere Vergleichstherapie (Placebo) |
| (38) | Novartis. NCT00670449 - An Extension Study of Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (CFTY720D1201E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00670449 . | andere Vergleichstherapie (Fingolimod) |
| (39) | Novartis. EUCTR2007-002627-32 - efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod in patients with primary progressive multiple sclerosis (2007-002627-32). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.10.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-CZ . | andere Population (PPMS) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| (40) | Novartis. EUCTR2007-004122-24 - An extension of the 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 16.10.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-SE . | andere Vergleichstherapie (Fingolimod) |
| (41) | Novartis. NCT00537082 - Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS) (CFTY720D1201). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00537082 . | andere Studiendauer (6 Monate) |
| (42) | Novartis. NCT00355134 - Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00355134 . | andere Vergleichstherapie (Placebo) |
| (43) | Novartis. NCT00333138 - Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (CFTY720D2201). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00333138 . | andere Intervention (kein 0,5 mg Fingolimod-Arm) |
| (44) | Novartis. NCT00289978 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00289978 . | andere Vergleichstherapie (Placebo) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| (45) | Novartis. EUCTR2005-000365-19 - A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-SE . | andere Vergleichstherapie (Placebo) |
| (46) | Novartis. NCT01941004 - A 12 Month Study, With a 6-month, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multi-center Parallel-Groups, Treatment Phase Evaluating Efficacy and Safety of Fingolimod 0.5 mg and a 6-month, Open-label, Treatment Phase, in Chinese Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2315). 2013 [Zuletzt aktualisiert 16.09.2013; abgerufen am 29.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01941004 . | andere Studiendauer (6 Monate) |
| (47) | Turku University Hospital. EUCTR2013-004626-28 - Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis? : 2013 [Zuletzt aktualisiert 23.12.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-004626-28-FI . | andere Endpunkte (Mikroglia-Aktivierung) |
| (48) | Vehoff J. NCT02048072 - Evaluation of the Autonomic Nervous System During First-dosing With 0.5mg of Fingolimod (Gilenya) in Patients With Relapsing-remitting MS. 2014 [Zuletzt aktualisiert 10.02.2014; abgerufen am 02.04.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02048072 . | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (49) | Muenster U. EUCTR2013-004616-21 - A study to assess immune function and typical disease | andere Vergleichstherapie |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| | characteristics in patients with multiple sclerosis, when switching from the medication Natalizumab to the medication Gilenya (CFTY720D2415T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.03.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-004616-21-DE . | (keine) |

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (EU Clinical Trials Register)

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|---|--|
| (1) | Novartis. 2011-004160-30 - A multicenter, randomized, active-controlled study to assess the safety, tolerability, and efficacy of FTY720 in patients with acute, noninfectious intermediate, posterior and pan uveitis (CFTY720D2205). 2013 [Zuletzt aktualisiert 15.11.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004160-30 . | andere Population (Uveitis) |
| (2) | Novartis. 2011-001442-15 - A 32-week, patient- and rater-blinded, randomized, multi-center, parallel-group study to evaluate disease control and safety in patients with relapsing remitting multiple sclerosis transferred from previous treatment with natalizumab to fingolimod (FTY720) (CFTY720D2324). 2012 [Zuletzt aktualisiert 29.11.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001442-15 . | andere Studiendauer (32 Wochen) |
| (3) | Novartis. 2011-005677-23 - A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active | andere Population (Patienten im Kindesalter) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|---|--------------------------------|
| | <p>controlled study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon b-1a i.m. once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis (CFTY720D2311). 2013 [Zuletzt aktualisiert 16.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005677-23.</p> | |
| (4) | <p>Novartis. 2012-002637-11 - A 6 months, randomized, multicenter, parallel-group, open-label study to evaluate the effect of an individualized patient support program on treatment satisfaction in Fingolimod (FTY720)-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720DDE19). 2013 [Zuletzt aktualisiert 25.02.2013; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002637-11.</p> | andere Studiendauer (6 Monate) |
| (5) | <p>Novartis. 2012-000835-18 - Open-label, single-arm extension study to the double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg FTY720 administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis (CFTY720D2306E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 26.02.2013; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000835-18.</p> | andere Population (PPMS) |
| (6) | <p>Novartis. 2007-002627-32 - A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis</p> | andere Population (PPMS) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|--|-----------------------------------|
| | (CFTY720D2306). 2008 [Zuletzt aktualisiert 18.06.2008; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002627-32 . | |
| (7) | Novartis. 2011-002969-38 - A 6-month, multicenter, randomized, controlled parallel group study to evaluate the effect of physical training on fatigue in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (Gilenya), followed by a 6 month optional extension phase (CFTY720DDE07). 2011 [Zuletzt aktualisiert 08.11.2011; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002969-38 . | andere Studiendauer (6 Monate) |
| (8) | Novartis. 2010-020515-37 - A single arm, open-label, multicenter study evaluating the long-term safety, tolerability and efficacy of 0.5 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily in patients with multiple sclerosis (CFTY720D2399). 2010 [Zuletzt aktualisiert 13.09.2010; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020515-37 . | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (9) | Novartis. 2012-005507-40 - An open-label, single arm study to provide access to fingolimod to MS patients who completed fingolimod phase IIIb studies and who benefited from treatment with fingolimod or do not have suitable alternative treatment options, but do not have access to the reimbursed drug (CFTY720DIT07). 2013 [Zuletzt aktualisiert 15.04.2013; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012- | andere Vergleichstherapie (keine) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|-------------------------------------|
| | <u>005507-40.</u> | |
| (10) | Novartis. 2007-001714-16 - A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel, time-lagged, ascending, multi-centre, multiple-dose study to measure the magnitude and time course of the effect of FTY720 on FEV1 and other pulmonary function tests (FVC, FEF25-75%, and FEV1/FVC) in patients with moderate asthma (CFTY720D2102). 2008 [Zuletzt aktualisiert 01.05.2008; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001714-16 . | andere Population (Asthma) |
| (11) | Novartis. 2012-000653-32 - A 1-week, open-label, multi-center study to explore conduction abnormalities during first dose administration of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (START) (CFTY720DDE17). 2012 [Zuletzt aktualisiert 27.06.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000653-32 . | andere Studiendauer (1 Woche) |
| (12) | Novartis. 2005-000365-19 - A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301). 2009 [Zuletzt aktualisiert 29.07.2009; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000365-19 . | andere Vergleichstherapie (Placebo) |
| (13) | Novartis. 2010-019029-32 - A 4-month, open-label, multi-center study to explore tolerability and safety and health outcomes of FTY720 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (CFTY720D2316). 2011 [Zuletzt | andere Studiendauer (4 Monate) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|---|
| | aktualisiert 13.10.2011; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019029-32 . | |
| (14) | Novartis. 2010-023023-19 - A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod in comparison to interferon beta 1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy (CFTY720DIT01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.01.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023023-19 . | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |
| (15) | Novartis. 2012-002968-27 - A 48-week, double-blind, randomized, multi-center, parallelgroup study comparing structural changes in the retina and evolution of visual function after immediate versus delayed treatment with fingolimod in patients with acute demyelinating optic neuritis (CFTY720D2402). 2013 [Zuletzt aktualisiert 10.07.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002968-27 . | andere Population (Patienten mit akuter demyelinisierender optischer Neuritis) |
| (16) | Novartis. 2011-005280-24 - A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod administered orally once daily versus placebo in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) (CFTY720I2201). 2012 [Zuletzt aktualisiert 29.08.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: | andere Population (Patienten mit chronisch inflammatorisch demyelinisierender Polyradikuloneuropathie [CIDP]) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005280-24 . | |
| (17) | Novartis. 2004-000664-27 - A 34 week, open label, single cohort, exploratory study to evaluate the effect of FTY720 on chronic Hepatitis C in patients who are non-responsive to, or intolerant of Interferon-based antiviral therapy (CFTY720A2219). 2005 [Zuletzt aktualisiert 11.05.2005; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000664-27 . | andere Population (chronische Hepatitis C) |
| (18) | Novartis. 2008-002096-27 - A 24-month double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2309). 2011 [Zuletzt aktualisiert 21.06.2011; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002096-27 . | andere Vergleichstherapie (Placebo) |
| (19) | Novartis. 2010-019028-30 - A 3-month blinded, randomized, multicenter, placebo controlled study to evaluate the effect of treatment with fingolimod on the immune response following seasonal influenza vaccination and tetanus toxoid booster injection in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (CFTY720D2320). 2011 [Zuletzt aktualisiert 17.05.2011; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019028-30 . | andere Studiendauer (3 Monate) |
| (20) | Novartis. 2007-004122-24 - An extension of the | andere Vergleichstherapie |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | <p>24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301E1). 2008 [Zuletzt aktualisiert 22.07.2008; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004122-24.</p> | (Placebo) |
| (21) | <p>Novartis. 2004-000655-41 - A one-year, multicenter, open-label, feasibility study to evaluate the safety and the efficacy of FTY720 5mg introduction and CNI elimination in adult maintenance renal transplant recipients maintained on a triple immunosuppressive regimen with either MPA or mTOR inhibitor (CFTY720A2308). 2005 [Zuletzt aktualisiert 01.12.2005; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000655-41.</p> | andere Population (Nierentransplantat-Empfänger) |
| (22) | <p>Charite Universitaet Berlin. 2011-004787-30 - Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya. 2012 [Zuletzt aktualisiert 26.10.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004787-30.</p> | andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte) |
| (23) | <p>Novartis. 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 Multiple Sclerosis who are candidates for MS therapy change from Previous Disease Modifying Therapy</p> | andere Studiendauer (6 Monate) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|---|
| | (CFTY720DIT02). 2011 [Zuletzt aktualisiert 15.03.2011; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024017-31 . | |
| (24) | Novartis. 2004-004958-63 - A two-year extension to a one-year, multicenter, partially blinded, double-dummy, randomized study to evaluate the efficacy and safety of FTY720 combined with reduced-dose or full-dose Neoral and corticosteroids versus mycophenolate mofetil (MMF, CellCept) combined with full-dose Neoral and corticosteroids, in de novo adult renal transplant recipients (CFTY720 0125E1). 2005 [Zuletzt aktualisiert 04.08.2005; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004958-63 . | andere Population (Nierentransplantat-Empfänger) |
| (25) | Novartis. 2005-000350-69 - A two-year extension to a one-year, multicenter, open-label, randomized study to evaluate the safety and efficacy of FTY720 combined with tacrolimus and steroids versus MMF (Cellcept) combined with tacrolimus and steroids, in de novo adult renal transplant recipients (FTY720A2302E01). 2006 [Zuletzt aktualisiert 09.05.2006; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000350-69 . | andere Population (Nierentransplantat-Empfänger) |
| (26) | Charite Universitaet Berlin. 2012-000411-91 - Monitoring natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with fingolimod: a monocentric, prospective, one year, baseline-to-treatment, open-label, single group pilot trial. 2013 [Zuletzt aktualisiert 13.02.2013; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012- | anderer Studientyp (Beobachtungsstudie) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|---|
| | <u>000411-91.</u> | |
| (27) | Novartis. 2004-000587-26 - A 24-month Extension to a one-year, multicentre, double-blinded, double-dummy, randomized study to evaluate the safety and efficacy of two doses of FTY720 combined with full-dose Neoral and steroids versus Cellcept combined with full-dose Neoral and steroids, in de novo adult renal transplant recipients (CFTY720A2218E1). 2005 [Zuletzt aktualisiert 09.09.2005; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000587-26 . | andere Population (Nierentransplantat-Empfänger) |
| (28) | Novartis. 2011-003484-30 - A multi-centre, open-label, non-randomised, parallel group clinical trial to assess the efficacy of fingolimod in naive patients versus fingolimod in patients previously treated with interferons or glatiramer acetate, based on the presence of relapses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720DES03). 2012 [Zuletzt aktualisiert 12.04.2012; abgerufen am 09.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003484-30 . | anderer Studientyp (Beobachtungsstudie) |
| (29) | Novartis. 2004-004377-28 - A two-year extension to a one-year, multicenter, partially blinded, double-dummy, randomized study to evaluate the efficacy and safety of FTY720 combined with reduced-dose or full-dose Neoral and corticosteroids versus mycophenolate mofetil (MMF, CellCept) combined with full-dose Neoral and corticosteroids, in de novo adult renal transplant recipients (CFTY720A0124E1). 2006 [Zuletzt aktualisiert 27.05.2006; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004- | andere Population (Nierentransplantat-Empfänger) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | 004377-28. | |
| (30) | Simula S. 2012-002694-66 - Effect of fingolimod on cardiac autonomic regulation in MS-patients. 2012 [Zuletzt aktualisiert 12.10.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002694-66 . | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (31) | Novartis. 2011-001692-39 - A 21-week, multicenter, open label study to evaluate the safety and tolerability profile of the combination of a SSRI or SNRI antidepressive therapy with oral fingolimod in the treatment of RRMS patients with mild to moderate depression (CFTY720DDE06). 2011 [Zuletzt aktualisiert 02.09.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001692-39 . | andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva) |
| (32) | Novartis. 2011-001437-16 - A 3-year, multi-center study to evaluate optical coherence tomography as an outcome measure in patients with multiple sclerosis (CFTY720D2319). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.09.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001437-16 . | andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte) |
| (33) | Novartis. 2011-000770-60 - An open-label, multi-center, expanded access study with fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis for whom no suitable therapy exists (CFTY720DIT03). 2011 [Zuletzt aktualisiert 01.09.2011; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000770-60 . | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (34) | Avanir Pharmaceuticals. 2011-002178-22 - A | andere Intervention (AVP-923) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Four-arm, Multicenter, Dose-finding Study to Assess the Safety and Efficacy of Three Dose Levels of AVP-923 (Dextromethorphan/Quinidine) in the Treatment of Central Neuropathic Pain in Patients with Multiple Sclerosis. 2012 [Zuletzt aktualisiert 27.04.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002178-22 . | |
| (35) | Novartis. 2009-011888-37 - A 1-year, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy of zoledronic acid 5 mg (Aclasta) on bone mineral density in patients with multiple sclerosis followed by a 1-year open-label treatment phase (CZOL446HDE40). 2012 [Zuletzt aktualisiert 20.06.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011888-37 . | andere Intervention (Aclasta) |
| (36) | Sheffield Teaching Hospitals. 2012-004165-41 - Hematopoietic Stem Cell Therapy for Patients with Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study. 2013 [Zuletzt aktualisiert 04.11.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004165-41 . | andere Intervention (Stammzelltherapie vs. Standardtherapie [IFN, GA, Gilenya, Tysabri]) |
| (37) | Turku University Hospital. 2013-004626-28 - Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis? : 2013 [Zuletzt aktualisiert 20.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004626-28 . | andere Endpunkte (Mikroglia-Aktivierung) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|-----------------------------------|
| (38) | <p>Universitaetsklinikum Muenster. 2013-004616-21 - A 32-week, monocentric, exploratory, single arm study to assess immune function and MRI disease activity in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) transferred from previous treatment with Natalizumab to Gilenya (Fingolimod) (CFTY720D2415T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.03.2014; abgerufen am 07.05.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004616-21/DE.</p> | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (39) | <p>Turku University Hospital. 2014-000296-12 - Can the activity of microglia tissue in the brain of an MS patient be reduced by affecting the S1P receptors? A PET study using the [11C]PK11195 radioligand. 2014 [Zuletzt aktualisiert 15.04.2014; abgerufen am 28.04.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000296-12/FI.</p> | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (40) | <p>Merck Serono. 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 syndrome and patient perceived invisible symptoms in subjects with relapsing multiple sclerosis 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.02.2014; abgerufen am 07.05.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004450-21/IT.</p> | andere Intervention (IFN beta-1a) |
| (41) | <p>Biogen. 2013-001656-35 - A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Effectiveness of Oral Tecfidera (Dimethyl Fumarate) on MS Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the Real World Setting (PROTEC). 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.04.2014; abgerufen am 07.05.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</p> | andere Intervention (BG-12) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|--|-----------------|
| | search/trial/2013-001656-35/AT . | |

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (PharmNet.Bund)

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|--|---|
| (1) | Charite Universitaet Berlin. 2012-000411-91 - Monitoring natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with fingolimod: a monocentric, prospective, one year, baseline-to-treatment, open-label, single group pilot trial. 2013 [Zuletzt aktualisiert 13.02.2013; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | anderer Studientyp (Beobachtungsstudie) |
| (2) | Novartis. 2012-000835-18 - Open-label, single-arm extension study to the double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg FTY720 administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis (CFTY720D2306E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 26.02.2013; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Population (PPMS) |
| (3) | Novartis. 2012-002637-11 - A 6 months, randomized, multicenter, parallel-group, open-label study to evaluate the effect of an individualized patient support program on treatment satisfaction in Fingolimod (FTY720)-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720DDE19). 2012 [Zuletzt aktualisiert 16.10.2012; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Studiendauer (6 Monate) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|--|---|
| (4) | Novartis. 2011-005280-24 - A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod administered orally once daily versus placebo in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) (CFTY720I2201). 2012 [Zuletzt aktualisiert 29.08.2012; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Population (Patienten mit chronisch inflammatorisch demyelinisierender Polyradikuloneuropathie [CIDP]) |
| (5) | Charite Universitaet Berlin. 2011-004787-30 - Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya. 2012 [Zuletzt aktualisiert 26.10.2012; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte) |
| (6) | Novartis. 2012-000653-32 - A 1-week, open-label, multi-center study to explore conduction abnormalities during first dose administration of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (START) (CFTY720DDE17). 2012 [Zuletzt aktualisiert 27.06.2012; abgerufen am 28.04.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Studiendauer (1 Woche) |
| (7) | Neuroimmunology University of Rostock. 2012-001002-15 - Cell type-specific analysis of the mRNA and miRNA expression in blood samples of multiple sclerosis patients before and during immune-modulatory treatment (CFTY720DDE14T). 2012 [Zuletzt aktualisiert 21.05.2012; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | anderer Studientyp (Beobachtungsstudie) |
| (8) | Novartis. 2010-023023-19 - A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multicenter, | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod in comparison to interferon beta 1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy (CFTY720DIT01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.01.2012; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | |
| (9) | Novartis. 2011-002969-38 - A 6-month, multicenter, randomized, controlled parallel group study to evaluate the effect of physical training on fatigue in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (Gilenya), followed by a 6 month optional extension phase (CFTY720DDE07). 2011 [Zuletzt aktualisiert 08.11.2011; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Studiendauer (6 Monate) |
| (10) | Novartis. 2011-001442-15 - A 32-week, patient- and rater-blinded, randomized, multicenter, parallel-group study to evaluate disease control and safety in patients with relapsing remitting multiple sclerosis transferred from previous treatment with natalizumab to fingolimod (FTY720) (CFTY720D2324). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.11.2012; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Studiendauer (32 Wochen) |
| (11) | Novartis. 2011-001692-39 - A 21-week, multicenter, open label study to evaluate the safety and tolerability profile of the combination of a SSRI or SNRI antidepressive therapy with oral fingolimod in the treatment of | andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|-------------------------------------|
| | RRMS patients with mild to moderate depression (CFTY720DDE06). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.09.2013; abgerufen am 28.04.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | |
| (12) | Novartis. 2010-020515-37 - A single arm, open-label, multicenter study evaluating the long-term, safety, tolerability and efficacy of 0.5 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily in patients with multiple sclerosis (CFTY720D2399). 2010 [Zuletzt aktualisiert 13.09.2010; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Vergleichstherapie (keine) |
| (13) | Novartis. 2010-019029-32 - A 4-month, open-label, multi-center study to explore tolerability and safety and health outcomes of FTY720 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (CFTY720D2316). 2011 [Zuletzt aktualisiert 07.10.2011; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Studiendauer (4 Monate) |
| (14) | Novartis. 2007-002627-32 - A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg FTY720 administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis (CFTY720D2306). 2008 [Zuletzt aktualisiert 18.06.2008; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Population (PPMS) |
| (15) | Novartis. 2005-000365-19 - A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing | andere Vergleichstherapie (Placebo) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | <p>efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301). 2009 [Zuletzt aktualisiert 20.07.2009; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p> | |
| (16) | <p>Novartis. 2005-000350-69 - A two-year extension to a one-year, multicenter, open-label, randomized study to evaluate the safety and efficacy of FTY720 combined with tacrolimus and steroids versus MMF (Cellcept) combined with tacrolimus and steroids, in de novo adult renal transplant recipients (CFTY720A2302E01). 2005 [Zuletzt aktualisiert 20.10.2005; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p> | andere Population (Nierentransplantat-Empfänger) |
| (17) | <p>Novartis. 2004-004958-63 - A two-year extension to a one-year, multicenter, partially blinded, double-dummy, randomized study to evaluate the efficacy and safety of FTY720 combined with reduced-dose or full-dose Neoral and corticosteroids versus mycophenolate mofetil (MMF, CellCept) combined with full-dose Neoral and corticosteroids, in de novo adult renal transplant recipients (CFTY720 0125E1). 2005 [Zuletzt aktualisiert 21.09.2005; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p> | andere Population (Nierentransplantat-Empfänger) |
| (18) | <p>Novartis. 2007-004122-24 - An extension of the 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo- controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720</p> | andere Vergleichstherapie (Placebo) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|---|
| | 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301E1). 2011 [Zuletzt aktualisiert 14.06.2011; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | |
| (19) | Novartis. 2011-004160-30 - A multicenter, randomized, active-controlled study to assess the safety, tolerability, and efficacy of FTY720 in patients with acute, noninfectious intermediate, posterior and pan uveitis (CFTY720D2205). 2013 [Zuletzt aktualisiert 15.11.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Population (Uveitis) |
| (20) | Novartis. 2012-002968-27 - A 48-week, double-blind, randomized, multi-center, parallelgroup study comparing structural changes in the retina and evolution of visual function after immediate versus delayed treatment with fingolimod in patients with acute demyelinating optic neuritis (CFTY720D2402). 2013 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Population (akute demyelinisierende optische Neuritis) |
| (21) | Novartis. 2011-005677-23 - A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active controlledstudy to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon beta-1a i.m. once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis (CFTY720D2311). 2013 [Zuletzt aktualisiert 16.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Population (Patienten im Kindesalter) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|-----------------------------------|
| | pruefungen/index.htm . | |
| (22) | Universitaetsklinikum Muenster. 2013-004616-21 - A 32-week, monocentric, exploratory, single arm study to assess immune function and MRI disease activity in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) transferred from previous treatment with Natalizumab to Gilenya (Fingolimod) (CFTY720D2415T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.03.2014; abgerufen am 28.04.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Vergleichstherapie (keine) |

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 UntersuchungenThema:

Fingolimod: Safety-Studien bei Multipler Sklerose (clinicaltrials.gov)

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|---|--|
| (1) | Novartis. NCT01199861 - Effect of Treatment With Fingolimod on the Immune Response Following Seasonal Flu Vaccination and Tetanus Booster Injection in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS) (CFTY720D2320). 2012 [Zuletzt aktualisiert | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|---|--|
| | 15.05.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199861 . | |
| (2) | Novartis. NCT00355134 - Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.08.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00355134 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (3) | Novartis. NCT01497262 - Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2325). 2014 [Zuletzt aktualisiert 05.02.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497262 . | keine Ergebnisse (laufende Studie) |
| (4) | Novartis. NCT01490840 - Effect of Physical ACTivity in Fingolimod Treated patiEnts (PACE) With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DDE07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490840 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (5) | Novartis. NCT01534182 - Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (EPOC) (CFTY720DRU01). 2013 [Zuletzt aktualisiert 14.03.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534182 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (6) | Novartis. NCT00662649 - Long-term Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2301E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.06.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: | anderer Studientyp (randomisierte Studie) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662649 . | |
| (7) | Novartis. NCT01779934 - OL, Single-arm Extension Study to the Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of 0.5 mg FTY720 Administered Orally Once Daily Versus Placebo in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis (CFTY720D2306E1). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779934 . | andere Population (PPMS) |
| (8) | Novartis. NCT00340834 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (CFTY720D2302). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00340834 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (9) | Novartis. NCT00289978 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.04.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289978 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (10) | Novartis. NCT00731692 - FTY720 in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis (CFTY720D2306). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00731692 . | andere Population (PPMS) |
| (11) | Novartis. NCT01310166 - Biomarker Study After Initiation of Treatment With Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DDE01). 2013 [Zuletzt aktualisiert 18.01.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01310166 . | |
| (12) | Novartis. NCT01499667 - Disease Control and Safety in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Switching From Natalizumab to Fingolimod (CFTY720D2324). 2014 [Zuletzt aktualisiert 25.02.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499667 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (13) | Novartis. NCT00537082 - Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS) (CFTY720D1201). 2011 [Zuletzt aktualisiert 19.04.2011; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537082 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (14) | Charite University Berlin Germany. NCT01790269 - Monitoring Natural Killer Cells in Multiple Sclerosis Patients Treated With Fingolimod. 2014 [Zuletzt aktualisiert 12.03.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790269 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (15) | Novartis. NCT00670449 - An Extension Study of the Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (CFTY720D1201E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 26.06.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670449 . | anderer Studientyp (randomisierte Studie) |
| (16) | Novartis. NCT00333138 - Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (CFTY720D2201). 2013 [Zuletzt aktualisiert 24.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00333138 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (17) | Novartis. NCT01216072 - A 6-month, Randomized, Open-label, Patient Outcomes, Safety and Tolerability Study of Fingolimod | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | (FTY720) 0.5 mg/Day vs. Comparator in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (CFTY720DUS01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216072 . | |
| (18) | Novartis. NCT01317004 - Patients With RRMS:Candidates for MS Therapy Change (CFTY720DIT02). 2014 [Zuletzt aktualisiert 25.02.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317004 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (19) | Novartis. NCT01892722 - Safety and Efficacy of Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis (CFTY720D2311). 2014 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892722 . | andere Population (Patienten im Kindesalter) |
| (20) | Novartis. NCT01201356 - Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (CFTY720D2399). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201356 . | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |
| (21) | University at Buffalo. NCT02021162 - Effects of Gilenya (Fingolimod) on Thalamus Pathology and Cognitive Impairment in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. 2013 [Zuletzt aktualisiert 19.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021162 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (22) | Novartis. NCT01941004 - Safety and Efficacy of Fingolimod in MS Patients in China (CFTY720D2315). 2014 [Zuletzt aktualisiert 29.04.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941004 . | |
| (23) | Kuopio University Hospital. NCT01704183 - Effect of Fingolimod on the Cardiac Autonomic Regulation in Patients With Multiple Sclerosis. 2013 [Zuletzt aktualisiert 12.08.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704183 . | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |
| (24) | Heinrich-Heine University Duesseldorf Germany. NCT01755871 - Long-term Effect of Fingolimod on Circulating Immunocompetent Mononuclear Cells in Patients With Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 27.02.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755871 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (25) | University of Southern California. NCT01592097 - Exploratory Study to Assess Clinical Response to Gilenya (Fingolimod) in Relapsing Remitting Hispanic Multiple Sclerosis Forms (CFTY720DUS04T). 2012 [Zuletzt aktualisiert 29.06.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592097 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (26) | Novartis. NCT01623596 - Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DUS09). 2014 [Zuletzt aktualisiert 29.04.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623596 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (27) | Novartis. NCT01442194 - Safety Study in Patients With Multiple Sclerosis Treated Fingolimod or Other Approved Disease-modifying Therapies (FTY720D2403). 2013 [Zuletzt aktualisiert 28.10.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442194 . | |
| (28) | Simnad V. NCT01811290 - A Pilot Study Assessing the Impact of Gilenya Therapy on Bone Density Change in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. 2013 [Zuletzt aktualisiert 05.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811290 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (29) | Novartis. NCT01621269 - ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon (CFTY720DDE12). 2013 [Zuletzt aktualisiert 27.08.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621269 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (30) | Novartis. NCT01333501 - Fingolimod Versus Interferon Beta 1b in Cognitive Symptoms (CFTY720DIT01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333501 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (31) | Novartis. NCT01498887 - Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy (CFTY720DES03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 25.02.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498887 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (32) | Novartis. NCT01436643 - Combination of Antidepressants and Fingolimod Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients With Depression (CFTY720DDE06). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436643 . | andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva) |
| (33) | Novartis. NCT01633112 - MS Study | andere Endpunkte (keine |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone (CFTY720D2312). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.04.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633112 . | kardiale Sicherheit) |
| (34) | Novartis. NCT01285479 - Pregnancy Registry Trial (CFTY720D2404). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.03.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285479 . | andere Population (schwängere Patientinnen) |
| (35) | Novartis. NCT01420055 - Fingolimod - Response According to Coping - Evaluation (CFTY720DFR03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420055 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (36) | Vehoff J. NCT02048072 - Evaluation of the Autonomic Nervous System During First-dosing With 0.5mg of Fingolimod (Gilenya) in Patients With Relapsing-remitting MS. 2014 [Zuletzt aktualisiert 27.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048072 . | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |
| (37) | University Hospital Toulouse. NCT01981161 - Difference in Efficacy of Natalizumab Versus Fingolimod for the Treatment of Multiple Sclerosis. 2013 [Zuletzt aktualisiert 16.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981161 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (38) | Novartis. NCT01709812 - Effect of an Individualized Patient Support Program on Treatment Satisfaction in Fingolimod-treated Patients With RRMS (CFTY720DDE19). 2013 [Zuletzt aktualisiert 03.05.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709812 . | |
| (39) | Charite University Berlin Germany. NCT01647880 - MODification of VISual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study). 2014 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647880 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (40) | Novartis. NCT01578330 - A 12 -Month, Open-label, Multi-center Study to Explore the Health Outcomes of FTY720 (CFTY720DTR01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578330 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (41) | Novartis. NCT01705236 - A 3-year Multi-center Study to Describe Changes of OCT Parameters Under Treatment With Gilenya (CFTY720DDE15TS). 2014 [Zuletzt aktualisiert 25.02.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705236 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (42) | Northwestern University. NCT00273364 - Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study. 2014 [Zuletzt aktualisiert 04.02.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273364 . | andere Intervention (Stammzelltherapie vs. Standardtherapie [IFN, GA, Gilenya, Tysabri]) |
| (43) | Novartis. NCT00785083 - A Study of the Effect of FTY720 on Pulmonary Function in Patients With Moderate Asthma (CFTY720D2102). 2009 [Zuletzt aktualisiert 08.05.2009; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00785083 . | andere Population (Asthma) |

Thema:

Fingolimod: Safety-Studien bei Multipler Sklerose (ICTRP)

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|---|--|
| (1) | Turku University Hospital. EUCTR2013-004626-28 - Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis? : 2013 [Zuletzt aktualisiert 23.12.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-004626-28-FI . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (2) | Novartis. NCT01941004 - Safety and Efficacy of Fingolimod in MS Patients in China (CFTY720D2315). 2013 [Zuletzt aktualisiert 16.09.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01941004 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (3) | Novartis. EUCTR2012-005507-40 - Study to provide access to fingolimod to Multiple Sclerosis patients who completed fingolimod phase IIIb studies and who benefited from treatment with fingolimod or do not have suitable alternative treatment options, but do not have access to the reimbursed drug (CFTY720DIT07). 2013 [Zuletzt aktualisiert 15.07.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-005507-40-IT . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (4) | Novartis. EUCTR2011-005677-23 - Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis (CFTY720D2311). 2013 [Zuletzt aktualisiert 19.08.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-IT . | andere Population (Patienten im Kindesalter) |
| (5) | Heinrich-Heine University Duesseldorf Germany. NCT01755871 - Long-term Effect of | andere Endpunkte (keine |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|--|--|
| | Fingolimod on Circulating Immunocompetent Mononuclear Cells in Patients With Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.03.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01755871 . | kardiale Sicherheit) |
| (6) | Charite Universitaetsmedizin Berlin. EUCTR2012-000411-91 - Monitoring natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with fingolimod. 2013 [Zuletzt aktualisiert 18.03.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000411-91-DE . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (7) | Novartis. EUCTR2012-002637-11 - A 6 months, multicenter study to evaluate the effect of an individualized patient support program on treatment satisfaction in Fingolimod (FTY720)-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720DDE19). 2013 [Zuletzt aktualisiert 11.03.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-002637-11-DE . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (8) | Novartis. EUCTR2012-000835-18 - A study to evaluate how safe and effective 0.5 mg FTY720 is in delaying disability progression if taken once daily, in patients with PPMS (CFTY720D2306E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 23.09.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-SE . | andere Population (PPMS) |
| (9) | Osvah Pharmaceutical. IRCT201112267419N4 - Randomized, open labeled, multicenter study evaluating safety Fingolide in patients with Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.04.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201112267419N4 . | |
| (10) | Charite Universitaetsmedizin Berlin. NCT01647880 - MOfidication of VIsual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study). 2014 [Zuletzt aktualisiert 10.03.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01647880 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (11) | Charite Universitaetsmedizin Berlin. EUCTR2011-004787-30 - Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya. 2012 [Zuletzt aktualisiert 12.11.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004787-30-DE . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (12) | Novartis. NCT01633112 - MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone (CFTY720D2312). 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.04.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01633112 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (13) | Novartis. NCT01623596 - Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DUS09). 2013 [Zuletzt aktualisiert 16.09.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01623596 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (14) | MSN Laboratories. CTRI/2012/05/002703 - Bioequivalence study of Fingolimod 0.5 mg capsules. 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.04.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: | andere Population (gesunde Probanden) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002703 . | |
| (15) | Novartis. NCT01621269 - ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon (CFTY720DDE12). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.09.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01621269 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (16) | Novartis. NCT01578330 - A 12 -Month, Open-label, Multi-center Study to Explore the Health Outcomes of FTY720 (CFTY720DTR01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01578330 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (17) | Novartis. EUCTR2011-001437-16 - A 3 year study to determine if optical coherence tomography can be used to measure disease progression in patients with multiple sclerosis (CFTY720D2319). 2012 [Zuletzt aktualisiert 25.09.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001437-16-DE . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (18) | Novartis. NCT01534182 - Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (EPOC) (CFTY720DRU01). 2013 [Zuletzt aktualisiert 18.03.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01534182 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (19) | Novartis. NCT01498887 - Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | <p>a First Line Disease Modifying Therapy (CFTY720DES03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.03.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01498887.</p> | |
| (20) | <p>Novartis. NCT01497262 - Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2325). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.02.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01497262.</p> | keine Ergebnisse (laufende Studie) |
| (21) | <p>Novartis. EUCTR2011-002969-38 - A 6-month, multicenter, randomized, controlled parallel group study to evaluate the effect of physical training on fatigue in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (Gilenya), followed by a 6 month optional extension phase (CFTY720DDE07). 2012 [Zuletzt aktualisiert 24.07.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-002969-38-DE.</p> | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (22) | <p>Novartis. EUCTR2011-000770-60 - An open-label, multi-center, expanded access study with fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis for whom no suitable therapy exists (CFTY720DIT03). 2013 [Zuletzt aktualisiert 17.06.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000770-60-IT.</p> | andere Population (Compassionate-use-Programm) |
| (23) | <p>Novartis. NCT01442194 - Safety Study in Patients With Multiple Sclerosis Treated Fingolimod or Other Approved Disease-modifying Therapies (FTY720D2403). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am</p> | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01442194 . | |
| (24) | Novartis. NCT01420055 - Fingolimod - Response According to Coping - Evaluation (CFTY720DFR03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01420055 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (25) | Novartis. EUCTR2011-001692-39 - A study to evaluate the safety and tolerability of the combination of an antidepressive therapy with oral fingolimod in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis patients with mild to moderate depression (CFTY720DDE06). 2013 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001692-39-DE . | andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva) |
| (26) | Novartis. EUCTR2011-001442-15 - A study to evaluate disease control and safety in patients with RRMS switching from natalizumab to fingolimod (CFTY720D2324). 2014 [Zuletzt aktualisiert 27.01.2014; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001442-15-DE . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (27) | Novartis. NCT01310166 - Biomarker Study After Initiation of Treatment With Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DDE01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01310166 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (28) | Novartis. EUCTR2010-024017-31 - A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, | andere Endpunkte (keine |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | 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 (CFTY720DIT02). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-024017-31-IT . | kardiale Sicherheit) |
| (29) | Novartis. NCT01285479 - Pregnancy Registry Trial (CFTY720D2404). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.04.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01285479 . | andere Population (schwängere Patientinnen) |
| (30) | Novartis. EUCTR2010-023023-19 - A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multi-center, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod (Gilenya) in comparison to interferon beta-1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy (CFTY720DIT01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 28.08.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023023-19-IT . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (31) | Novartis. 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 (CFTY720DUS01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01216072 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | <u>D=NCT01216072.</u> | |
| (32) | Novartis. EUCTR2010-020515-37 - long-term safety, tolerability and efficacy study of 0.5 mg fingolimod once daily in patients with multiple sclerosis (CFTY720D2399). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.10.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-FI . | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |
| (33) | Novartis. EUCTR2010-019028-30 - A 3-month blinded, randomized, multicenter, placebocontrolled study to evaluate the effect of treatment with fingolimod on the immune response following seasonal influenza vaccination and tetanus toxoid booster injection in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (CFTY720D2320). 2012 [Zuletzt aktualisiert 23.05.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019028-30-FI . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (34) | Novartis. NCT00774670 - Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2309E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00774670 . | anderer Studientyp (randomisierte Studie) |
| (35) | Novartis. EUCTR2008-002096-27 - A 24-month double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-002096-27-PL . | |
| (36) | Novartis. NCT00670449 - An Extension Study of Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (CFTY720D1201E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00670449 . | anderer Studientyp (randomisierte Studie) |
| (37) | Novartis. EUCTR2007-002627-32 - efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod in patients with primary progressive multiple sclerosis (2007-002627-32). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.10.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-CZ . | andere Population (PPMS) |
| (38) | Novartis. EUCTR2007-004122-24 - An extension of the 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 16.10.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-SE . | anderer Studientyp (randomisierte Studie) |
| (39) | Novartis. NCT00537082 - Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS) (CFTY720D1201). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00537082 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (40) | Novartis. NCT00355134 - Efficacy and Safety | andere Endpunkte (keine |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00355134 . | kardiale Sicherheit) |
| (41) | Novartis. NCT00340834 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (CFTY720D2302). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00340834 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (42) | Novartis. NCT00333138 - Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (CFTY720D2201). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00333138 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (43) | Novartis. EUCTR2006-000704-17 - 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 versus interferon b-1a (Avonex) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional extension phase (CFTY720D2302). 2012 [Zuletzt aktualisiert 01.05.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-000704-17-GB . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (44) | Novartis. NCT00289978 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2301). | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00289978 . | |
| (45) | Novartis. EUCTR2005-000365-19 - A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-SE . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (46) | Vehoff J. NCT02048072 - Evaluation of the Autonomic Nervous System During First-dosing With 0.5mg of Fingolimod (Gilenya) in Patients With Relapsing-remitting MS. 2014 [Zuletzt aktualisiert 10.02.2014; abgerufen am 02.04.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02048072 . | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |
| (47) | Universitaetsklinikum Muenster. EUCTR2013-004616-21 - A study to assess immune function and typical disease characteristics in patients with multiple sclerosis, when switching from the medication Natalizumab to the medication Gilenya (CFTY720D2415T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.03.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-004616-21-DE . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

Thema:

Fingolimod: Safety-Studien bei Multipler Sklerose (EU Clinical Trials Register)

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|---|--|
| (1) | Novartis. 2011-004160-30 - A multicenter, randomized, active-controlled study to assess the safety, tolerability, and efficacy of FTY720 in patients with acute, noninfectious intermediate, posterior and pan uveitis (CFTY720D2205). 2013 [Zuletzt aktualisiert 15.11.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004160-30 . | andere Population (Uveitis) |
| (2) | Novartis. 2011-001442-15 - A 32-week, patient- and rater-blinded, randomized, multicenter, parallel-group study to evaluate disease control and safety in patients with relapsing remitting multiple sclerosis transferred from previous treatment with natalizumab to fingolimod (FTY720) (CFTY720D2324). 2012 [Zuletzt aktualisiert 29.11.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001442-15 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (3) | Novartis. 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 beta-1a i.m. once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis (CFTY720D2311). 2013 [Zuletzt aktualisiert 16.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005677-23 . | andere Population (Patienten im Kindesalter) |
| (4) | Novartis. 2012-002637-11 - A 6 months, randomized, multicenter, parallel-group, open- | andere Endpunkte (keine |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|--|--|
| | label study to evaluate the effect of an individualized patient support program on treatment satisfaction in Fingolimod (FTY720)-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720DDE19). 2013 [Zuletzt aktualisiert 25.02.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002637-11 . | kardiale Sicherheit) |
| (5) | Novartis. 2012-000835-18 - Open-label, single-arm extension study to the double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg FTY720 administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis (CFTY720D2306E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 26.02.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000835-18 . | andere Population (PPMS) |
| (6) | Novartis. 2007-002627-32 - A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis. 2008 [Zuletzt aktualisiert 18.06.2008; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002627-32 . | andere Population (PPMS) |
| (7) | Novartis. 2011-002969-38 - A 6-month, multicenter, randomized, controlled parallel group study to evaluate the effect of physical training on fatigue in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (Gilenya), followed by a 6 month | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | optional extension phase (CFTY720DDE07). 2011 [Zuletzt aktualisiert 08.11.2011; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002969-38 . | |
| (8) | Novartis. 2010-020515-37 - A single arm, open-label, multicenter study evaluating the long-term safety, tolerability and efficacy of 0.5 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily in patients with multiple sclerosis (CFTY720D2399). 2010 [Zuletzt aktualisiert 13.09.2010; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020515-37 . | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |
| (9) | Novartis. 2012-005507-40 - An open-label, single arm study to provide access to fingolimod to MS patients who completed fingolimod phase IIIb studies and who benefited from treatment with fingolimod or do not have suitable alternative treatment options, but do not have access to the reimbursed drug (CFTY720DIT07). 2013 [Zuletzt aktualisiert 15.04.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005507-40 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (10) | Novartis. 2007-001714-16 - A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel, time-lagged, ascending, multi-centre, multiple-dose study to measure the magnitude and time course of the effect of FTY720 on FEV1 and other pulmonary function tests (FVC, FEF25-75%, and FEV1/FVC) in patients with moderate asthma (CFTY720D2102). 2008 [Zuletzt aktualisiert 01.05.2008; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: | andere Population (Asthma) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|---|
| | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001714-16 . | |
| (11) | Novartis. 2005-000365-19 - A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301). 2009 [Zuletzt aktualisiert 29.07.2009; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000365-19 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (12) | Novartis. 2010-023023-19 - A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multi-center, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod (Gilenya) in comparison to interferon beta 1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy (CFTY720DIT01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.01.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023023-19 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (13) | Novartis. 2012-002968-27 - A 48-week, double-blind, randomized, multi-center, parallelgroup study comparing structural changes in the retina and evolution of visual function after immediate versus delayed treatment with fingolimod in patients with acute demyelinating optic neuritis (CFTY720D2402). 2013 [Zuletzt aktualisiert 10.07.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- | andere Population (akute demyelinisierende optische Neuritis) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | search/search?query=eudract_number:2012-002968-27 . | |
| (14) | Novartis. 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 versus interferon beta-1a (Avonex) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase (CFTY720D2302). 2011 [Zuletzt aktualisiert 26.07.2011; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000704-17 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (15) | Novartis. 2011-005280-24 - A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod administered orally once daily versus placebo in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) (CFTY720I2201). 2012 [Zuletzt aktualisiert 29.08.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005280-24 . | andere Population (chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie [CIDP]) |
| (16) | Novartis. 2004-000664-27 - A 34 week, open label, single cohort, exploratory study to evaluate the effect of FTY720 on chronic Hepatitis C in patients who are non-responsive to, or intolerant of Interferon-based antiviral therapy (CFTY720A2219). 2005 [Zuletzt aktualisiert 11.05.2005; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004- | andere Population (chronische Hepatitis C) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | <u>000664-27.</u> | |
| (17) | Novartis. 2008-002096-27 - A 24-month double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2309). 2011 [Zuletzt aktualisiert 21.06.2011; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002096-27. | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (18) | Novartis. 2010-019028-30 - A 3-month blinded, randomized, multicenter, placebocontrolled study to evaluate the effect of treatment with fingolimod on the immune response following seasonal influenza vaccination and tetanus toxoid booster injection in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (CFTY720D2320). 2011 [Zuletzt aktualisiert 17.05.2011; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019028-30. | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (19) | Novartis. 2007-004122-24 - An extension of the 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301E1). 2008 [Zuletzt aktualisiert 22.07.2008; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007- | anderer Studientyp (randomisierte Studie) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|---|
| | <u>004122-24.</u> | |
| (20) | Novartis. 2004-000655-41 - A one-year, multicenter, open-label, feasibility study to evaluate the safety and the efficacy of FTY720 5mg introduction and CNI elimination in adult maintenance renal transplant recipients maintained on a triple immunosuppressive regimen with either MPA or mTOR inhibitor (CFTY720A2308). 2005 [Zuletzt aktualisiert 01.12.2005; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000655-41. | andere Population (Nierentransplantat-Empfänger) |
| (21) | Novartis. 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 Multiple Sclerosis who are candidates for MS therapy change from Previous Disease Modifying Therapy (CFTY720DIT02). 2011 [Zuletzt aktualisiert 15.03.2011; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024017-31. | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (22) | Charite Universitaetsmedizin Berlin. 2011-004787-30 - Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya. 2012 [Zuletzt aktualisiert 26.10.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004787-30. | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (23) | Novartis. 2004-004958-63 - A two-year extension to a one-year, multicenter, partially blinded, double-dummy, randomized study to | andere Population (Nierentransplantat-Empfänger) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| | <p>evaluate the efficacy and safety of FTY720 combined with reduced-dose or full-dose Neoral and corticosteroids versus mycophenolate mofetil (MMF, CellCept) combined with full-dose Neoral and corticosteroids, in de novo adult renal transplant recipients (CFTY720 0125E1). 2005 [Zuletzt aktualisiert 04.08.2005; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004958-63.</p> | |
| (24) | <p>Novartis. 2005-000350-69 - A two-year extension to a one-year, multicenter, open-label, randomized study to evaluate the safety and efficacy of FTY720 combined with tacrolimus and steroids versus MMF (Cellcept) combined with tacrolimus and steroids, in de novo adult renal transplant recipients (CFTY720A2302E01). 2006 [Zuletzt aktualisiert 09.05.2006; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000350-69.</p> | andere Population (Nierentransplantat-Empfänger) |
| (25) | <p>Novartis. 2004-000587-26 - A 24-month Extension to a one-year, multicentre, double-blinded, double-dummy, randomized study to evaluate the safety and efficacy of two doses of FTY720 combined with full-dose Neoral and steroids versus Cellcept combined with full-dose Neoral and steroids, in de novo adult renal transplant recipients (CFTY720A2218E1). 2005 [Zuletzt aktualisiert 09.09.2005; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000587-26.</p> | andere Population (Nierentransplantat-Empfänger) |
| (26) | Charite Universitaetsmedizin Berlin. 2012-000411-91 - Monitoring natural killer cells in | andere Endpunkte (keine |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | multiple sclerosis patients treated with fingolimod: a monocentric, prospective, one year, baseline-to-treatment, open-label, single group pilot trial. 2013 [Zuletzt aktualisiert 13.02.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000411-91 . | kardiale Sicherheit) |
| (27) | Novartis. 2004-004377-28 - A two-year extension to a one-year, multicenter, partially blinded, double-dummy, randomized study to evaluate the efficacy and safety of FTY720 combined with reduced-dose or full-dose Neoral and corticosteroids versus mycophenolate mofetil (MMF, CellCept) combined with full-dose Neoral and corticosteroids, in de novo adult renal transplant recipients (CFTY720A0124E1). 2006 [Zuletzt aktualisiert 27.05.2006; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004377-28 . | andere Population (Nierentransplantat-Empfänger) |
| (28) | Novartis. 2011-003484-30 - A multi-centre, open-label, non-randomised, parallel group clinical trial to assess the efficacy of fingolimod in naïve patients versus fingolimod in patients previously treated with interferons or glatiramer acetate, based on the presence of relapses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720DES03). 2012 [Zuletzt aktualisiert 12.04.2012; abgerufen am 09.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003484-30 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (29) | Simula S. 2012-002694-66 - Effect of fingolimod on cardiac autonomic regulation in MS-patients. 2012 [Zuletzt aktualisiert | keine Ergebnisse (rekrutierende Studie) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|---|
| | 12.10.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002694-66 . | |
| (30) | Novartis. 2011-001692-39 - A 21-week, multicenter, open label study to evaluate the safety and tolerability profile of the combination of a SSRI or SNRI antidepressive therapy with oral fingolimod in the treatment of RRMS patients with mild to moderate depression (CFTY720DDE06). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.09.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001692-39 . | andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva) |
| (31) | Sheffield Teaching Hospitals. 2012-004165-41 - Hematopoietic Stem Cell Therapy for Patients with Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study. 2013 [Zuletzt aktualisiert 04.11.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004165-41 . | andere Intervention (Stammzelltherapie vs. Standardtherapie [IFN, GA, Gilenya, Tysabri]) |
| (32) | Novartis. 2011-001437-16 - A 3-year, multi-center study to evaluate optical coherence tomography as an outcome measure in patients with multiple sclerosis (CFTY720D2319). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.09.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001437-16 . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (33) | Turku University Hospital. 2013-004626-28 - Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis? : 2013 [Zuletzt aktualisiert 20.12.2013; | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|---|
| | abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004626-28 . | |
| (34) | Novartis. 2011-000770-60 - An open-label, multi-center, expanded access study with fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis for whom no suitable therapy exists (CFTY720DIT03). 2011 [Zuletzt aktualisiert 01.09.2011; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000770-60 . | andere Population (Compassionate-use-Programm) |
| (35) | Avanir Pharmaceuticals. 2011-002178-22 - A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Four-arm, Multicenter, Dose-finding Study to Assess the Safety and Efficacy of Three Dose Levels of AVP-923 (Dextromethorphan/Quinidine) in the Treatment of Central Neuropathic Pain in Patients with Multiple Sclerosis. 2012 [Zuletzt aktualisiert 27.04.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002178-22 . | andere Intervention (AVP-923) |
| (36) | Novartis. 2009-011888-37 - A 1-year, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy of zoledronic acid 5 mg (Aclasta) on bone mineral density in patients with multiple sclerosis followed by a 1-year open-label treatment phase (CZOL446HDE40). 2012 [Zuletzt aktualisiert 20.06.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011888-37 . | andere Intervention (Aclasta) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|--|
| (37) | <p>Universitaetsklinikum Muenster. 2013-004616-21 - A 32-week, monocentric, exploratory, single arm study to assess immune function and MRI disease activity in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) transferred from previous treatment with Natalizumab to Gilenya (Fingolimod) (CFTY720D2415T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.03.2014; abgerufen am 07.05.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004616-21/DE.</p> | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (38) | <p>Turku University Hospital. 2014-000296-12 - Can the activity of microglia tissue in the brain of an MS patient be reduced by affecting the S1P receptors? A PET study using the [11C]PK11195 radioligand. 2014 [Zuletzt aktualisiert 15.04.2014; abgerufen am 28.04.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000296-12/FI.</p> | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (39) | <p>Merck Serono. 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 syndrome and patient perceived invisible symptoms in subjects with relapsing multiple sclerosis 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.02.2014; abgerufen am 07.05.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004450-21/IT.</p> | andere Intervention (IFN beta-1a) |
| (40) | <p>Biogen. 2013-001656-35 - A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Effectiveness of Oral Tecfidera (Dimethyl Fumarate) on MS Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the Real World Setting (PROTEC). 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.04.2014; abgerufen am 07.05.2014];</p> | andere Intervention (BG-12) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|--|-----------------|
| | Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001656-35/AT . | |

Thema:

Fingolimod: Safety-Studien bei Multipler Sklerose (PharmNet.Bund)

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|---|---|
| (1) | Novartis. 2011-004160-30 - A multicenter, randomized, active-controlled study to assess the safety, tolerability, and efficacy of FTY720 in patients with acute, noninfectious intermediate, posterior and pan uveitis (CFTY720D2205). 2013 [Zuletzt aktualisiert 15.11.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Population (Uveitis) |
| (2) | Novartis. 2012-002968-27 - A 48-week, double-blind, randomized, multi-center, parallelgroup study comparing structural changes in the retina and evolution of visual function after immediate versus delayed treatment with fingolimod in patients with acute demyelinating optic neuritis (CFTY720D2402). 2013 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Population (akute demyelinisierende optische Neuritis) |
| (3) | Novartis. 2011-005677-23 - A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active controlledstudy to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon beta-1a i.m. once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis (CFTY720D2311). 2013 [Zuletzt aktualisiert 16.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; | andere Population (Patienten im Kindesalter) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|--|---|
| | Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | |
| (4) | Charite Universitaetsmedizin Berlin. 2012-000411-91 - Monitoring natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with fingolimod: a monocentric, prospective, one year, baseline-to-treatment, open-label, single group pilot trial. 2013 [Zuletzt aktualisiert 13.02.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (5) | Novartis. 2012-000835-18 - Open-label, single-arm extension study to the double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg FTY720 administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis (CFTY720D2306E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 26.02.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Population (PPMS) |
| (6) | Novartis. 2012-002637-11 - A 6 months, randomized, multicenter, parallel-group, open-label study to evaluate the effect of an individualized patient support program on treatment satisfaction in Fingolimod (FTY720)-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720DDE19). 2012 [Zuletzt aktualisiert 16.10.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (7) | Novartis. 2011-005280-24 - A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, | andere Population (chronisch inflammatorisch) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|---|
| | parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod administered orally once daily versus placebo in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) (CFTY720I2201). 2012 [Zuletzt aktualisiert 29.08.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | demyelinisierende Polyradikuloneuropathie [CIDP]) |
| (8) | Charite Universitaetsmedizin Berlin. 2011-004787-30 - Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya. 2012 [Zuletzt aktualisiert 26.10.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (9) | Neuroimmunology University of Rostock. 2012-001002-15 - Cell type-specific analysis of the mRNA and miRNA expression in blood samples of multiple sclerosis patients before and during immune-modulatory treatment. 2012 [Zuletzt aktualisiert 21.05.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (10) | Novartis. 2010-023023-19 - A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multicenter, activecontrolled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod in comparison to interferon beta 1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy (CFTY720DIT01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.01.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet- | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | |
| (11) | Novartis. 2011-002969-38 - A 6-month, multicenter, randomized, controlled parallel group study to evaluate the effect of physical training on fatigue in patients with relapsingremitting multiple sclerosis treated with fingolimod (Gilenya), followed by a 6 month optional extension phase (CFTY720DDE07). 2011 [Zuletzt aktualisiert 08.11.2011; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (12) | Novartis. 2011-001442-15 - A 32-week, patient- and rater-blinded, randomized, multicenter, parallelgroup study to evaluate disease control and safety in patients with relapsing remitting multiple sclerosis transferred from previous treatment with natalizumab to fingolimod (FTY720) (CFTY720D2324). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.11.2012; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (13) | Novartis. 2011-001692-39 - A 21-week, multicenter, open label study to evaluate the safety and tolerability profile of the combination of a SSRI or SNRI antidepressive therapy with oral fingolimod in the treatment of RRMS patients with mild to moderate depression (CFTY720DDE06). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.09.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva) |
| (14) | Novartis. 2010-020515-37 - A single arm, open- | keine Ergebnisse (rekrutierende |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | label, multicenter study evaluating the long-term, safety and tolerability of 0.5 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (CFTY720D2399). 2010 [Zuletzt aktualisiert 13.09.2010; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | Studie) |
| (15) | Novartis. 2007-002627-32 - A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg FTY720 administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis (CFTY720D2306). 2008 [Zuletzt aktualisiert 18.06.2008; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Population (PPMS) |
| (16) | Novartis. 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 versus interferon beta-1a (Avonex) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase (CFTY720D2302). 2011 [Zuletzt aktualisiert 31.03.2011; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |
| (17) | Novartis. 2005-000365-19 - A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|--|---|
| | <p>placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301). 2009 [Zuletzt aktualisiert 20.07.2009; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p> | |
| (18) | <p>Novartis. 2005-000350-69 - A two-year extension to a one-year, multicenter, open-label, randomized study to evaluate the safety and efficacy of FTY720 combined with tacrolimus and steroids versus MMF (Cellcept) combined with tacrolimus and steroids, in de novo adult renal transplant recipients (FTY720A2302E01). 2005 [Zuletzt aktualisiert 20.10.2005; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p> | andere Population (Nierentransplantat-Empfänger) |
| (19) | <p>Novartis. 2004-004958-63 - A two-year extension to a one-year, multicenter, partially blinded, doubledummy, randomized study to evaluate the efficacy and safety of FTY720 combined with reduced-dose or full-dose Neoral and corticosteroids versus mycophenolate mofetil (MMF, CellCept) combined with full-dose Neoral and corticosteroids, in de novo adult renal transplant recipients (CFTY720 0125E1). 2005 [Zuletzt aktualisiert 21.09.2005; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p> | andere Population (Nierentransplantat-Empfänger) |
| (20) | <p>Novartis. 2007-004122-24 - An extension of the 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-</p> | anderer Studientyp (randomisierte Studie) |

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|------|---|--|
| | remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301E1). 2011 [Zuletzt aktualisiert 14.06.2011; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | |
| (21) | Universitaetsklinikum Muenster. 2013-004616-21 - A 32-week, monocentric, exploratory, single arm study to assess immune function and MRI disease activity in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) transferred from previous treatment with Natalizumab to Gilenya (Fingolimod) (CFTY720D2415T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.03.2014; abgerufen am 28.04.2014]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . | andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit) |

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-220 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 4-220 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-220 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRANSFORMS (CONSORT)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| - | Studienziel | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p>Die TRANSFORMS-Studie war angelegt, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod (Gilenya®) im Vergleich zu IFN-beta 1a (Avonex®) bei Patienten mit RRMS über 12 Monate zu untersuchen und außerdem Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Fingolimod zu erheben (optionale Extensionsphase). Die Studie ist Teil des klinischen Entwicklungsprogramms, welches durchgeführt wurde, um die Zulassung zu erwirken und so Fingolimod der klinischen Anwendung weltweit zur Verfügung zu stellen.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war, die Überlegenheit von Fingolimod in Bezug auf die jährliche Schubrate nach 12 Monaten zu zeigen.</p> <p>Das sekundäre Hauptziel war, die Überlegenheit von Fingolimod hinsichtlich des Effekts auf die entzündliche Krankheitsaktivität (T2-Läsionen) und die nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression (gemessen anhand des EDSS) nach 12 Monaten zu zeigen.</p> <p>Weitere sekundäre Ziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod im Vergleich zu IFN-beta 1a nach 12 Monaten • Beurteilung des Effekts von Fingolimod auf schubbezogene Parameter im Vergleich zu IFN-beta 1a (Zeit bis zum ersten Schub, Anteil schubfreier Patienten) nach 12 Monaten • Beurteilung des Effekts von Fingolimod auf MRT Parameter der entzündlichen Krankheitsaktivität, Krankheitsausmaß und Gewebezerstörung im Vergleich zu IFN-beta 1a nach 12 Monaten • PK/PD von Fingolimod für die Hauptwirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte <p>Als zusätzliche Ziele werden beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Effekts von Fingolimod auf patientenberichtete Endpunkte (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Aktivitäten des täglichen Lebens, Fatigue) im Vergleich zu IFN- β-1a nach 12 Monaten • Messung der Hirnatrophie nach 12 Monaten • Pharmakogenetische Analysen zur Identifizierung genetischer Faktoren, die mit MS in Verbindung stehen, das Ansprechen auf Fingolimod beeinflussen, Einfluss auf Wechselwirkungen haben oder mit einer Anfälligkeit für Nebenwirkungen in Zusammenhang stehen • Proteomisch/metabonomische Analysen |
| - | Methoden | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Bei der TRANSFORMS-Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie über 12 Monate. Die Patienten wurden im |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsarmen Fingolimod 0,5 mg, Fingolimod 1,25 mg und INF-beta 1a 30 µg i. m. randomisiert. |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Relevante Änderungen des Prüfplans wurden in 10 Amendments dokumentiert. Die wesentlichen Inhalte waren:</p> <p>Amendment 1 Änderungen zum Protokoll der Extensionsphase</p> <p>Amendment 2 (nur Kanada) Anpassung der Ausschlusskriterien hinsichtlich der Leberwerte; zusätzliche Überwachung bei Patienten, die aufgrund von Lebererkrankungen die Therapie unterbrochen hatten</p> <p>Amendment 3 Verdeutlichung einzelner Aspekte des Studienprotokolls, Einführung zusätzlicher Sicherheitsmaßnahmen</p> <p>Amendment 4 (nur USA) Spezifizierungen zu ophthalmologischen Untersuchungen und Abbruchkriterien</p> <p>Amendment 5 (nur Ungarn) Abkopplung der Extensionsphase</p> <p>Amendment 6 Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien und Bewertung der Sicherheit</p> <p>Amendment 7 Einführung einer Selbstuntersuchung der Haut durch die Patienten</p> <p>Amendment 8 erneute Anleitung zum Umgang mit und Prävention von Infektionen; Anleitung zum Monitoring von Patienten mit diagnostiziertem Makulaödem</p> <p>Amendment 9 In Absprache mit EMA und FDA wurde für den primären Endpunkt und die wichtigsten sekundären Endpunkte eine Adjustierung des Signifikanzniveaus (multiples Testproblem) eingeführt.</p> <p>Amendment 10 Einführen zusätzlicher Sicherheitsmaßnahmen im Nachgang zu Amendment 8, Änderung der Grenzwerte für Lymphopenien</p> <p>Keine sich aus den Amendments ergebende Änderung im Prüfplan hat einen relevanten Einfluss auf die Interpretierbarkeit der Studie.</p> |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Einschlusskriterien:</p> <p><u>Allgemein:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer und Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 55 Jahren. 2. Frauen im gebärfähigen Alter müssen <ul style="list-style-type: none"> - vor Eintritt in die doppelblinde Behandlungsphase einen negativen Schwangerschaftstest haben |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>- während der Behandlung sowie 3 Monate nach deren Beendigung zwei effektive Arten der Kontrazeption anwenden (oder der Partner). Frauen, die sich bei Randomisierung seit 12 Monate in der Menopause befinden oder operativ sterilisiert wurden (Hysterektomie oder bilateral Oophorektomie), müssen keine Verhütungsmethode anwenden.</p> <p>3. Schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme liegt vor.</p> <p><u>Multiple Sklerose:</u></p> <p>4. MS-Diagnose entsprechend der 2005 überarbeiteten McDonald-Kriterien.</p> <p>5. Schubförmig-remittierender Verlauf mit mindestens einem dokumentierten Schub im letzten oder zwei dokumentierten Schüben in den letzten beiden Jahren vor Randomisierung.</p> <p>6. EDSS-Wert ≥ 0 und $\leq 5,5$.</p> <p>7. Neurologisch stabil ohne Hinweis auf einen Schub oder Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb der 30 Tage vor Randomisierung.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Andere Manifestation der Multiplen Sklerose als RRMS.</p> <p>2. Andere Autoimmunerkrankung als MS in der Vorgeschichte oder bekannter Immundefekt.</p> <p>3. Epileptische Anfälle innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung</p> <p>4. Malignität aktuell oder in der Vorgeschichte (Ausnahme: Erfolgreich behandeltes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut).</p> <p>5. Bekannte oder neue Diagnose eines Diabetes mellitus (falls Blutzucker nüchtern ≥ 126 mg/dl oder ≥ 7 mmol/L bzw. zufällig ≥ 200 mg/dl oder $\geq 11,1$ mmol/L beim Screening wurde der Patient weitergehend auf Vorliegen eines Diabetes mellitus untersucht).</p> <p>6. Diagnose eines Makulaödems während der Prä-Randomisierungsphase (Patienten mit Makulaödem in der Vorgeschichte durften unter der Voraussetzung, dass kein Makulaödem an der ophthalmologischen Screening-Visite vorlag, teilnehmen).</p> <p>7. Aktive systemische bakterielle, virale oder fungale Infektion, Diagnose einer AIDS-, Hepatitis B oder C Infektion (definiert als positiver HIV-Antikörper-, Hepatitis-B-Oberflächenantigen- oder Hepatitis-C-Antikörpertest).</p> <p>8. Patient erhielt totallymphatische Bestrahlung oder Knochenmarktransplantation.</p> <p>9. Patient wurde mit systemischen Kortikosteroiden oder adrenokortikotropen Hormonen (ACTH) innerhalb von 1 Monat vor Randomisierung, Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Methotrexat innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung, Immunglobulinen oder monoklonalen Antikörpern (einschließlich Natalizumab) innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung oder irgendwann mit</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Cladribin, Cyclophosphamid oder Mitoxantron behandelt.</p> <p>10. Jeglicher vom primären behandelnden Arzt als medizinisch instabil beurteilter Zustand.</p> <p>11. Irgendeine der folgenden kardiovaskulären Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss oder aktuell instabile ischämische Herzerkrankung - Angina Pectoris infolge von Koronarspasmus in der Vorgeschichte oder Raynaud-Syndrom in der Vorgeschichte - Herzversagen zur Zeit des Screenings (Grad III nach NYHAC) oder sonstige schwere Herzerkrankung (vom Prüfarzt festgestellt) - Herzstillstand in der Vorgeschichte, symptomatische Bradykardie, Sick-Sinus-Syndrom oder Sinoarterialer Herzblock in der Vorgeschichte oder positiver Tilt-Test zur Abklärung einer vasovagalen Synkope - Ruhepuls < 55 bpm vor Randomisierung - Aktueller oder früherer AV-Block Grad II oder Grad III oder erhöhter QTc-Intervall > 440 ms auf dem Screening-EKG - Arrhythmie, die aktuell mit Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Bretylium, Sotalol, Ibutilid, Azimilid, Dofetilid) behandelt werden muss - Unkontrollierte Hypertonie <p>12. Irgendeine der folgenden pulmonalen Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwere Atemwegserkrankung oder pulmonale Fibrose - Tuberkulose, außer erfolgreich behandelte Tuberkulose in der Vorgeschichte oder prophylaktische Behandlung nach positiver PPD-Hautreaktion in der Vorgeschichte - Abnorme hochauflösende Computertomographie (HRCT) (oder Röntgenthorax falls HRCT aufgrund lokaler Verordnungen nicht erlaubt ist), die auf Vorliegen einer aktiven pulmonalen Erkrankung hinweist - Abnorme Lungenfunktionstests: FEV₁, FVC-Werte < 70% der prognostizierten Werte, D_LCO-Werte < 60% der prognostizierten Werte - Chronische Asthmatherapie <p>13. Irgendeine der folgenden hepatischen Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bekannter Alkoholmissbrauch, chronische Leber- oder Gallenerkrankung - Gesamtbilirubin oberhalb des Normbereichs, außer im Zusammenhang mit Gilbert-Syndrom - Konjugiertes Bilirubin oberhalb des Normbereichs - Alkalische Phosphatase mehr als 1.5 mal so hoch wie die obere Normgrenze - Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-aminotransferase (ALT) mehr als zweimal so hoch wie die obere Normgrenze |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Gamma-Glutamyltransferase (GGT) mehr als dreimal so hoch wie die obere Normgrenze <p>14. Einer der folgenden abnormen Laborwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serumkreatinin > 1,7 mg/dL (150 µmol/L) - Anzahl weißer Blutkörperchen < 3,500/mm³ (< 3,5 x 10⁹/L) - Anzahl Lymphozyten < 800/mm³ (< 0,8 x 10⁹/L) <p>15. Irgendeine der folgenden neurologischen / psychischen Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwere depressive Episode innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung - Relevante Vorgeschichte eines Selbstmordversuchs oder der Patient ist selbstmordgefährdet nach Ansicht des Prüfarztes - Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte oder ein anderer Faktor (z. B. schwerwiegende psychiatrische Beschwerden), die die Fähigkeit des Patienten zur Kooperation und Compliance mit dem Studienablauf beeinträchtigen könnte - Progressive neurologische Erkrankung, außer MS, die die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnte oder der Einnahme von Medikamenten bedarf, die vom Studienprotokoll nicht erlaubt sind <p>16. Patient ist nicht in der Lage MRT-Aufnahmen machen zu lassen, einschließlich Klaustrophobie oder Überempfindlichkeit gegenüber Gadolinium-DTPA.</p> <p>17. Überempfindlichkeit gegenüber natürlichem oder rekombinantem Interferon beta, Humanalbumin oder einem anderen Bestandteil der Rezeptur.</p> <p>18. Teilnahme an einer anderen klinischen Forschungsstudie mit einer anderen Prüfsubstanz oder Therapie innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung.</p> <p>19. Behandlung mit Fingolimod in der Vorgeschichte.</p> |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Die Studie wurde in 18 Ländern (172 Zentren) durchgeführt. |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Prüfmedikation: Fingolimod wurde als Kapsel zur oralen, einmal täglichen Einnahme in den Dosisstärken 1,25 mg und 0,5 mg eingesetzt.</p> <p>Aktive Kontrolle: INF-beta 1a 30 µg wurde in Fertigspritzen zur intramuskulären (i. m.) Injektion einmal wöchentlich eingesetzt.</p> <p>Referenztherapie (Double-Dummy Design): Es wurden der Prüfmedikation entsprechende Placebo-Kapseln (ohne aktiven Wirkstoff) sowie der aktiven Kontrolle entsprechende Placebo-Fertigspritzen (ohne aktiven Wirkstoff) eingesetzt.</p> <p>Die Kapseln (Fingolimod und Placebo) waren ab Visite 3 (Beginn der doppelblinden Studienphase) einmal täglich, wenn möglich zur gleichen Tageszeit, mit oder ohne Mahlzeit</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | einzunehmen. Die Spritzen (IFN-beta 1a und Placebo) waren ab Visite 3 einmal wöchentlich intramuskulär zu verabreichen. Alle Patienten erhielten sowohl Tabletten als auch Fertigspritzen (Double-Dummy Design). Die Patienten wurden vom Zentrumspersonal hinsichtlich der Verabreichung der Spritzen instruiert und trainiert. |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Das primäre Zielkriterium war die jährliche Schubrate (annualized relapse rate [ARR]), definiert als Anzahl der Schübe pro Jahr.</p> <p>Die zwei wichtigsten sekundären Kriterien waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Wirkung auf die entzündliche Erkrankung gemessen anhand der neuen / neu vergrößerten T2-Läsionen am Monat 12. - Die Zeit bis zur (nach 3 Monaten bestätigten) Behinderungsprogression gemessen über den EDSS innerhalb von 12 Monate. Eine bestätigte Behinderungsprogression war definiert als Anstieg um einen Punkt zur Baseline, wenn der Baseline-Wert ≤ 5 betrug, bzw. als ein Anstieg um einen halben Punkt zur Baseline, wenn der Baseline-Wert $\geq 5,5$ betrug. Die Verbesserung musste über 3 Monate hinweg ununterbrochen beobachtet werden. <p>Weitere sekundäre Zielkriterien waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Schübe (bestätigte und unbestätigte) - Anteil der schubfreien Patienten - Anteil der Patienten mit nach 3 Monaten bestätigter Behinderungsprogression - Zeit bis zur nach 3 Monaten bestätigter Behinderungsprogression, die seit der letzten Beobachtung besteht - Zeit bis zur schweren Behinderung (EDSS $\geq 6,0$) - EDSS - MSFC-z inkl. MSFC-Subskalen - Anteil der Patienten ohne neue / neu vergrößerte T2-Läsionen, Anteil der Patienten ohne Gd-anreichernde T1-Läsionen - Anzahl der Gd-anreichernden T1-Läsionen, Volumen der Gd-anreichernden T1-Läsionen - Anteil der Patienten ohne neue Entzündungsaktivität (weder Gd-anreichernde T1- noch neue / neu vergrößerte T2-Läsionen) - Veränderung und prozentuale Veränderung des Volumens der T2-Läsionen bzw. der hypotensen T1-Läsionen, das normierte Gehirnvolumen an Baseline und prozentuale Veränderung im Gehirnvolumen (gemessen anhand struktureller Bildevaluierung unter Verwendung der SIENA-Methode [normalization of atrophy]). |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit | Nach Diskussion mit EMA und FDA wurde die Auswertung der Zielkriterien nach Studienbeginn mit Amendment 9, das am 25 Juli 2008 (vor LPLV) in Kraft trat geändert. Als sekundäre |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | Begründung | Hauptzielkriterien wurden die Anzahl neuer / neu vergrößerter T2-Läsionen und die nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression ergänzt. Alle übrigen Zielkriterien wurden als sekundäre Zielkriterien analysiert. Das primäre Zielkriterium wurde nach Studienbeginn nicht geändert. |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die Fallzahlplanung basierte auf dem Wilcoxon-Test / Mann-Whitney-Rangsummentest zum Vergleich der Fingolimod-Gruppe (1,25 mg) mit der IFN-beta 1a-Gruppe. Basierend auf Daten der Studie CFTY720D2201 und weiteren historischen Daten ergaben sich folgende Annahmen für die Fallzahlplanung: Die jährliche Schubrate für IFN-beta 1a 30µg bzw. Fingolimod 1,25 mg wurden auf 0,55 bzw. 0,33 angesetzt (relative Reduktion 40 %). Es wurde außerdem eine allgemeine Standardabweichung von 0.9 angenommen. Unter diesen Annahmen würden 368 Patienten pro Gruppe eine Power von 90 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 ergeben. In der Studie CFTY720D2201 betrug die Abbrecherrate pro halbem Jahr ca. 8 %. Extrapoliert man diesen Wert auf die 12-monatige Studie und nimmt an, dass diese Patienten nicht in den Behandlungsvergleich einbezogen werden können, werden 57 Patienten (15,5 %) pro Gruppe hinzugefügt. Somit ergibt sich eine Gesamtfallzahl von 1275 benötigten Patienten (425 Patienten pro Gruppe). Die Fallzahlberechnung wurde anhand der kommerziell erhältlichen Software nQuery (Version 5.0) durchgeführt. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Es wurden weder Zwischenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt noch wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Eine Randomisierungsliste wurde vom IVRS-Anbieter unter Verwendung eines validierten Systems erstellt. Die Liste ordnet jedem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die mit einem Behandlungsarm und einer Medikationsnummer verlinkt ist. Eine separate Medikationsrandomisierungsliste wurde unter der Verantwortlichkeit des Novartis Drug Supply Management unter Verwendung eines validierten Systems erstellt, welches die zufällige Zuteilung der Behandlungsarme zu den Randomisierungsnummern im vorgegebenen Verhältnis automatisch vornimmt. Das Randomisierungsschema wurde von der Biometrics Quality Assurance Group überprüft und von ihr nach Bewilligung genehmigt. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines validierten Systems nach Studienzentrum stratifiziert durchgeführt. Pro Studienzentrum wurden die Patienten in Blöcken mit einer Blockgröße von 6 randomisiert. |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung | Die Randomisierung wurde zentral über ein Interaktives Voice- |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Response-System (IVRS) durchgeführt. Die Randomisierungs- und Medikationslisten wurden so erstellt, dass durch den Anruf beim IVRS der Patient zwar eindeutig einer Randomisierungs- und Medikationsnummer und somit auch einer Therapie zugeordnet war, dies jedoch dem Anrufer verborgen blieb. Die Geheimhaltung der Randomisierungsnummern wurde bis Datenbankschluss aufrechterhalten. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die Randomisierung wurde zentral über ein Interaktives Voice-Response-System (IVRS) durchgeführt. Dazu rief das entsprechende Zentrum das IVRS an, wenn ein Patient für die Studie randomisiert werden sollte, und bestätigte, dass die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt waren. Für diesen Patienten wurde dann eine Randomisierungsnummer genannt. Die Randomisierungsnummer ordnete den Patienten einem Behandlungsarm sowie einer eindeutig nummerierten Packung an Studienmedikation zu. Diese Information wird nicht an den Anrufer weitergegeben. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Alle in die Studie involvierten Personen (Prüfarzt, Personal am Zentrum, unabhängiger untersuchender Arzt, mit der Verabreichung der ersten Dosis betrautes Personal, Personal beim Sponsor (mit Ausnahme des Drug Supply Managements (DSM), des unabhängigen Statistikers und des unabhängigen Programmierers des DSMB) waren zwischen Randomisierung und Datenbankschluss verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurden die Patienten angewiesen ihre Injektionsstelle vor jeder geplanten Visite und schubbedingter neurologischer Untersuchung abzudecken (z. B. mit einem Pflaster oder dementsprechender Kleidung um die Injektionsstelle komplett zu verdecken) und unerwünschte Ereignisse (z. B. Einstichstellenreaktion oder grippeähnliche Symptome) nicht mit dem unabhängigen untersuchenden Arzt zu besprechen. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Fingolimod und entsprechendes Placebo waren identisch verpackt, die Kapseln waren von identischem Aussehen. IFN-beta 1a und entsprechende Placebo-Spritzen waren ebenfalls identisch verpackt, die Fertigspritzen waren von identischem Aussehen. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Analyse des primären Zielkriteriums: Folgende Nullhypothesen wurden getestet: 1) Es gibt zwischen Patienten, die mit Fingolimod 1,25 mg behandelt wurden, und Patienten, die mit IFN-beta 1a i. m. behandelt wurden, keinen Unterschied in der jährlichen Schubrate. 2) Es gibt zwischen Patienten, die mit Fingolimod 0,5 mg behandelt wurden, und Patienten, die mit IFN-beta 1a i. m. behandelt wurden, keinen Unterschied in der jährlichen Schubrate. Der Hypothesentest beruhte auf einem Negativ-Binomial-Regressionsmodell. Als Kovariaten gingen Behandlung, Land, Anzahl der Schübe in den vorigen 2 Jahren und der Baseline-EDSS-Wert in das Modell ein. Die Responsevariable war definiert als Anzahl der Schübe pro Patient. Um die unterschiedliche Studiendauer der Patienten zu berücksichtigen, |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>wurde Log (Zeit in der Studie in Jahren) als Offsetvariable verwendet. Es werden die jährliche Schubrate und ihr Konfidenzintervall und außerdem das Verhältnis der jährlichen Schubrate zwischen den Gruppen und das dazugehörige 95%-KI ausgegeben. Als supportive Analyse wird das primäre Zielkriterium auch in der PP-Population unter Verwendung desselben Modells analysiert.</p> <p>Hierarchisches Testen:</p> <p>Das primäre und die sekundären Hauptzielkriterien wurden in der folgenden hierarchischen Reihenfolge getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fingolimod 1,25 mg vs. IFN-beta 1a i. m. für die jährliche Schubrate (Negativ-Binomial- Modell) 2. Fingolimod 0,5 mg vs. IFN-beta 1a i. m. für neue / neu vergrößerte T2-Läsionen (Negativ-Binomial- Modell) 3. Fingolimod 1,25 mg vs. IFN-beta 1a i. m. für neue / neu vergrößerte T2-Läsionen (Negativ-Binomial- Modell) 4. Fingolimod 0,5 mg vs. IFN-beta 1a i. m. für die jährliche Schubrate (Negativ-Binomial- Modell) 5. Fingolimod 1,25 mg vs. IFN-beta 1a i. m. für nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression (Cox- Regressionsmodell) 6. Fingolimod 0,5 mg vs. IFN-beta 1a i. m. in Hinblick auf Behandlungsunterschiede für nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression (Cox-Regressionsmodell) <p>Für jeden Test wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 angesetzt. Jedoch wurde ein Vergleich, der weiter unten in der Hierarchie angesiedelt war, nur dann durchgeführt, wenn der jeweils höhere statistisch signifikant war. Multiplizitätsanpassung wurde durchgeführt um die Rate des Typ-1-Fehlers zu kontrollieren.</p> <p>Analyse der sekundären Zielkriterien:</p> <p>Kategoriale MRT-Parameter wurden mittels logistischer Regression analysiert. Das Modell enthielt die Variablen Behandlung, Land und entsprechender MRT-Baseline-Wert (falls vorhanden). Kontinuierliche MRT-Parameter und ihre Veränderung zur Baseline wurden mittels einer ANCOVA (Variablen: Behandlung, Land und entsprechendem MRT-Baseline-Wert) analysiert. Die Zeit bis zum ersten bzw. zweiten Schub wurde mittels Cox-Regression analysiert. Die Kovariaten entsprechen den in der primären Analyse verwendeten. Der Anteil schubfreier Patienten wurde mittels logistischer Regression (adjustiert für Land, Anzahl der Schübe in den letzten 2 Jahren und Baseline-EDSS-Wert) analysiert. Kategoriale und kontinuierliche Variablen (Veränderungen im EDSS-Wert und MSFC z-Punktwert) zur Behinderungsprogression wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummentest bzw. einer ANOCOVA (adjustiert für Behandlung, Land und entsprechendem MRT-Wert (falls vorhanden)) analysiert. Anteilswerte wurden mittels logistischer Regression (adjustiert für Behandlung, Land und entsprechendem MRT-Wert) analysiert. Weitere sekundäre Variablen zur Lebensqualität wurden deskriptiv beschrieben bzw. mit dem Wilcoxon-Rangsummentest und dem bereits</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | beschriebenen ANOCOVA-Modell analysiert. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Es waren keine weiteren Analysen im Studienprotokoll definiert. Post hoc Subgruppenanalysen wurden zum primären Zielkriterium hinsichtlich Geschlecht (weiblich, männlich), Alter (\leq Median, $<$ Median in Jahren), Vorbehandlung (ja, nein) und EDSS-Baseline-Wert (0,0-2,5, 3,0-5,0, \geq 5,5) durchgeführt. |
| - | Resultate | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | Fingolimod 1,25 mg a) randomisiert wurden: n= 426 b) davon behandelt: n= 420 c) primäre Analyse: n= 420 (ITT) Fingolimod 0,5 mg a) randomisiert wurden: n= 431 b) davon behandelt: n= 429 c) primäre Analyse: n= 429 (ITT) IFN-beta 1a i. m. a) randomisiert wurden: n=435 b) davon behandelt: n=431 c) primäre Analyse: n=431 (ITT) |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Fingolimod 1,25 mg Folgende Gründe führten zum Therapieabbruch nach Randomisierung: Widerruf der Einwilligungserklärung: n=10 Unerwünschtes Ereignis: n=32 Unbefriedigender therap. Effekt: n=5 Abnormer Laborwert: n=8 Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=1 Administrative Probleme: n=1 Abnormes Testergebnis: n=3 Zustand bedurfte keiner weiteren Behandlung mit Studienmedikation: n=1 Todesfall: n=1 Fingolimod 0,5 mg Folgende Gründe führten zum Therapieabbruch nach Randomisierung: Widerruf der Einwilligungserklärung: n=9 Unerwünschtes Ereignis: n=16 Unbefriedigender therap. Effekt: n=5 Abnormer Laborwert: n=7 Administrative Probleme: n=2 Protokollverletzung: n=1 Abnormes Testergebnis: n=4 INFβ-1a i. m. Folgende Gründe führten zum Therapieabbruch nach Randomisierung: Widerruf der Einwilligungserklärung: n=16 Unerwünschtes Ereignis: n=12 Unbefriedigender therap. Effekt: n=7 |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|--|
| | | Abnormer Laborwert: n=3 Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=4 Administrative Probleme: n=3 Protokollverletzung: n=2 Abnormes Testergebnis: n=4 |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | FPFV: 30. Mai 2006 LPLV: 11. November 2008 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie endet planmäßig nach der letzten Visite des letzten in der Studie behandelten Patienten. Das Rekrutierungsziel war erreicht. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

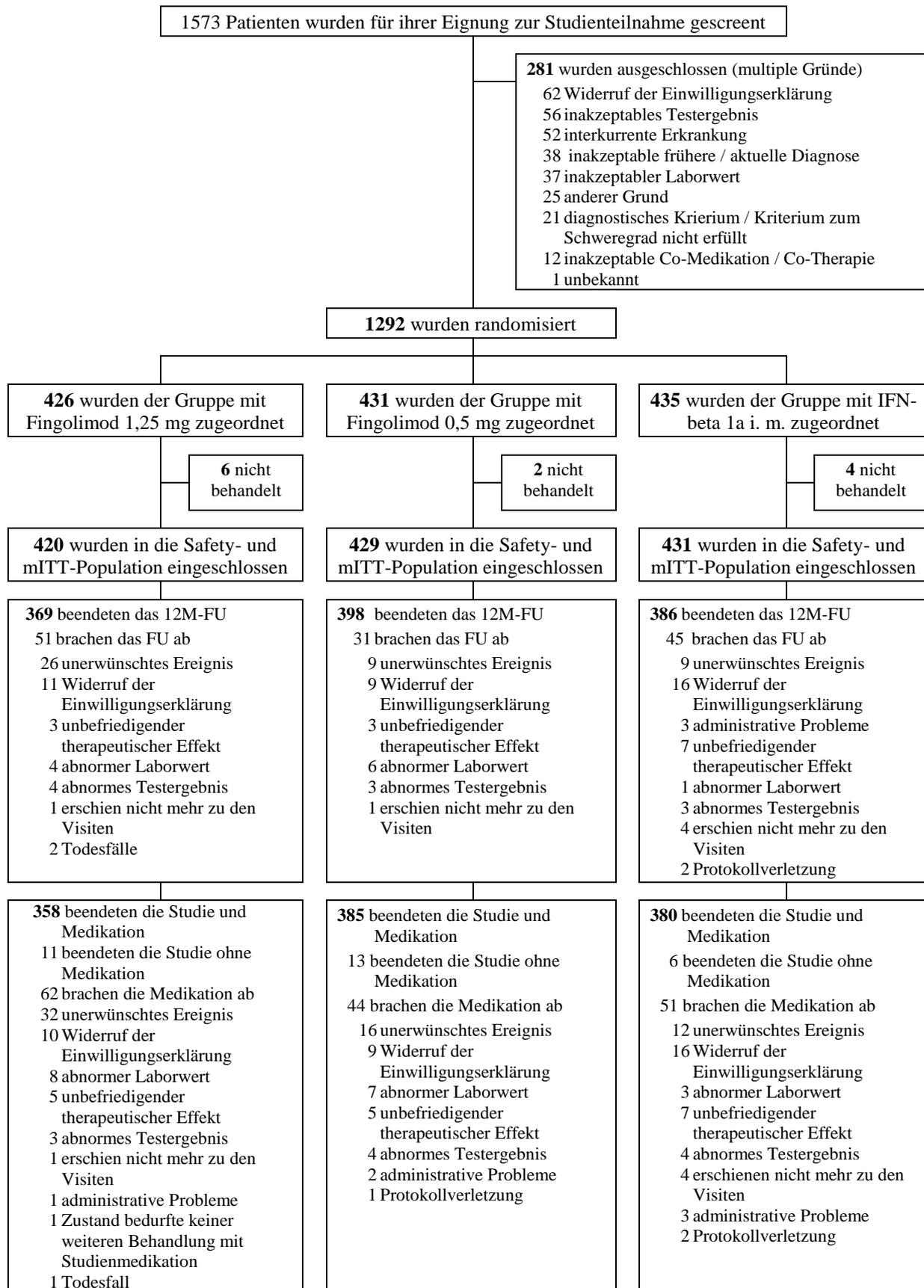


Tabelle 4-221 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2316 – FIRST (STROBE-Statement)

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|---------------------------|--|
| 1 | Titel und Abstract | <p>a) Eine 4-monatige, offene, multizentrische Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod 0,5 mg bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (CFTY720D2316 – FIRST)</p> <p>b) Abstract</p> <p>Hintergrund: Die Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod ist im klinischen Entwicklungsprogramm bei Patienten mit MS gut untersucht worden. Nach der Marktzulassung wurden vereinzelte spät einsetzende UE wie transiente Asystole und 1 ungeklärter Todesfall binnen 24 Stunden nach der 1. Einnahme berichtet. Bei diesen Ereignissen ist ein Zusammenhang mit der Einnahme von Fingolimod ungeklärt. Daher wurde von der FDA empfohlen, dass Patienten mit einer Vorgeschichte von kardiovaskulären oder cerebrovaskulären Erkrankungen oder Patienten, die ein Arzneimittel einnehmen, das die Herzfrequenz senkt, Fingolimod nicht einnehmen sollten. Das Sicherheitsprofil von Fingolimod wird in einer breiteren RRMS-Patientenpopulation (kontrollierter Diabetes mellitus, zuvor ausgeschlossene Patienten mit kardialen und pulmonalen Erkrankungen, erweiterte Altersgrenze und erhöhte Behinderungsgrad ,EDSS) untersucht, die der klinischen Population, die nach der Marktzulassung mit Fingolimod behandelt werden wird, eher entspricht.</p> <p>Studienziel: Bewertung der Kurzzeit-Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod bei Patienten mit RRMS unter Praxisbedingungen. Von besonderem Interesse war die kardiale Sicherheit nach Behandlungsbeginn.</p> <p>Studiendesign: 4-monatige, offene, multizentrische, einarmige, prospektive Phase 3b-Studie</p> <p>Patienten: Patienten mit RRMS</p> <p>Endpunkte: Inzidenz von UE; Inzidenz von kardiovaskulären UE (insbesondere nach der 1. Einnahme)</p> <p>Ergebnisse: Zwischen 05/2010 – 10/2011 wurden in 285 Studienzentren in 23 Ländern insgesamt 2.417 Patienten in die Studie eingeschlossen, 2.415 davon erhielten mindestens eine Dosis der Prüfmedikation und wurden analysiert. UE insgesamt: 75,3 %. SUE insgesamt: 4,1 % Kardiale UE insgesamt, n (%): 49 (2,0 %) der Patienten, davon: Palpitation 14 (0,6 %), Bradykardie 15 (0,6 %), Tachykardie 2 (0,1 %). 6 SUE bei 5 Patienten wurden als „Herzkrankungen“ klassifiziert: Angina pectoris, AVB (2. Grades), Bradykardie, Herzkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung und Sinusbradykardie. Häufigste UE (bei ≥ 5 % der Patienten): Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Lymphopenie und Fatigue.</p> <p>Der Beginn der Behandlung mit Fingolimod war mit einem vorübergehenden, meist asymptomatischen Rückgang der Herzfrequenz assoziiert. Bradykardien (UE) wurden bei 0,6 % der Patienten berichtet.</p> <p>UE von besonderer Bedeutung (Makulaödem, Herpesinfektionen und Leberwerterhöhungen) traten nicht häufiger als in den vorhergehenden Studien auf.</p> <p>Einschränkungen: Einarmige Studie ohne Kontrollgruppe; relativ kurze Behandlungsdauer verglichen mit den bisherigen Phase 3-Studien</p> <p>Schlussfolgerungen: Die Inzidenzen der in der FIRST-Studie aufgetretenen UE, SUE und Studienabbrüche waren konsistent zu den in bisherigen Phase 3-</p> |

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|-----------------------|--|
| | | Studien mit Fingolimod beobachteten. Die Ergebnisse sprechen für eine sichere Verwendung bei Patienten mit RRMS unter Praxisbedingungen. |
| - | Einleitung | |
| 2 | Hintergrund/Rationale | <p>Fingolimod (Gilenya®) ist für die Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) zugelassen. In einer großen aktiv-kontrollierten Studie gegen IFN-beta (TRANSFORMS) konnte eine signifikante Reduktion der Schubrate nach 12 Monaten Behandlung gezeigt werden. Eine 2-jährige, Placebo-kontrollierte Studie (FREEDOMS) zeigte ebenfalls eine anhaltende Reduktion der Schubrate, eine verzögerte Behinderungsprogression und eine Reduktion von Entzündungsmarkern im Gehirn.</p> <p>Basierend auf allen Studien zu Fingolimod innerhalb des klinischen Entwicklungsprogramms zu MS wurden Bradyarrhythmien bei Behandlungsbeginn und steigender Blutdruck als relevante Sicherheitsaspekte identifiziert.</p> <p>Im Januar 2012 kündigte die EMA wegen Bedenken zum Effekt von Fingolimod auf die Herzfrequenz eine Überprüfung des Nutzens und der Risiken für Fingolimod (Gilenya®) an. Das CHMP empfahl zudem eine engere Überwachung der Patienten nach Erstgabe bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse.</p> |
| 3 | Zielsetzungen | <p>Ziel der Studie ist das Sammeln weiterer Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod 0,5 mg in einer breiteren Population von Patienten mit RRMS als bisher in klinischen Prüfungen untersucht werden konnten. Die Patienten sollen in ihren Merkmalen stärker denjenigen Patienten ähneln, die nach einer Marktzulassung in weiteren Ländern behandelt werden würden.</p> <p>Zielgrößen:</p> <p><u>Primär:</u> Inzidenz von UE</p> <p><u>Sekundär:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von kardiovaskulären UE (insbesondere Bradyarrhythmien und Blutdruckanstiege nach der 1. Einnahme von Fingolimod 0,5 mg). • Inzidenz von erhöhten Lebertransaminasewerten, Makulaödem und Infektionen • Laboruntersuchungen, Vitalzeichen. |
| - | Methoden | |
| 4 | Studiendesign | 4-monatige, offene, multizentrische, einarmige, prospektive Phase 3b-Studie |
| 5 | Rahmen | 285 Studienzentren in 23 Ländern 05/2010 – 10/2011 ClinicalTrials.gov: NCT01497262 |
| 6 | Studienteilnehmer | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterschriebene Einwilligungserklärung 2. Männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren 3. RRMS (diagnostiziert nach den 2005 revidierten McDonald-Kriterien) 4. EDSS-Wert von 0 bis 6,5 <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Andere Form der MS 2. Vorgeschichte einer chronischen Erkrankung des Immunsystems (andere |

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|-------------------------------|---|
| | | <p>als MS), die eine immunsuppressive Behandlung erfordert oder bekanntes Immunschwächesyndrom</p> <p>3. Patienten, die mit folgenden Arzneimitteln behandelt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - systemische Kortikosteroide oder Immunglobuline binnen 1 Monat vor Studienbeginn; - immunsuppressive Arzneimittel wie etwa Azathioprin, Cyclophosphamid oder Methotrexat binnen 3 Monaten vor Studienbeginn; - monoklonale Antikörper (einschließlich Natalizumab) binnen 3 Monaten vor Studienbeginn; - Cladribin, Mitoxantron oder Alemtuzumab. <p>4. Vorgeschichte einer Krebserkrankung (mit Ausnahme eines soliden Basalioms).</p> <p>5. Unkontrollierter Diabetes mellitus (HbA1c > 7 %) in der Eingangsuntersuchung.</p> <p>6. Diagnose eines Makulaödems während der Screeningphase (Patienten mit einem Makulaödem in der Vorgeschichte können eingeschlossen werden, wenn sie bei der Eingangsuntersuchung kein Makulaödem haben).</p> <p>7. Patienten mit aktiven, systemischen bakteriellen, viralen oder Pilzinfektionen oder bekannter Infektion mit AIDS, Hepatitis B, Hepatitis C oder positivem Test auf HIV-Antikörper, Hepatitis B Oberflächenantigen oder Hepatitis C-Antikörper.</p> <p>8. Negativ auf Varizella-zoster-Virus-IgG-Antikörper vor Studienbeginn.</p> <p>9. Impfung mit Lebendimpfstoff oder abgeschwächtem Lebendimpfstoff binnen 1 Monat vor Studienbeginn (einschließlich Impfungen gegen Varizella zoster und Masern).</p> <p>10. Patienten, die eine Strahlentherapie oder Knochenmarktransplantation erhalten haben.</p> |
| 7 | Variablen | <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von Bradykardien • Auftreten von Bradyarrhythmien im EKG • Auftreten von kardialen UEs und SUEs (Gesamtrate) |
| 8* | Datenquellen/ Messmethoden | <p>Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche/neurologische Untersuchungen • Vitalzeichen • EKG (2 EKG bei 1. Einnahme: vor der 1. Einnahme und 6 Stunden nach der Einnahme; ggf. zu wiederholen bei 2. Einnahme oder der 1. Einnahme nach einer Behandlungsunterbrechung) • Ophthalmologische Untersuchung/optische Kohärenztomographie • Laboruntersuchungen (Zentrallabor) • UE (Erfassung erfolgte mittels nichtdirektiver Befragung des Patienten durch den Arzt oder Spontanbericht durch den Patienten, ferner wurden klinisch auffällige Laborbefunde oder Ergebnisse sonstiger Tests als UE erfasst) • MS-spezifisch: Krankheitsschübe; EDSS-Wert |
| 9 | Bias | <p>Daten zu möglichen Störgrößen (demographische und andere Patientenmerkmale bei Studienbeginn, Vor- und Begleitmedikationen etc.) wurden routinemäßig erhoben. Da das Studienziel jedoch die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit unter Praxisbedingungen war, wurden mögliche Störgrößen bei der Auswertung der Inzidenzen von UE nicht berücksichtigt.</p> |

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|------------------------|---|
| 10 | Studiengröße | Die Studiengröße basiert auf Annahmen hinsichtlich der Inzidenz von AV-Blöcken bis zu 6 Stunden nach der 1. Einnahme. Beträgt die Inzidenz von AV-Blöcken jeglichen Grades in der Gesamtpopulation 3 %, so erlaubt eine Fallzahl von 2.400 Patienten die Schätzung einer Inzidenz von 3 % mit einem 0,68 % einseitigen Konfidenzintervall. Eine Fallzahl von 2.400 Patienten erlaubt die Schätzung der Inzidenz von Überleitungsstörungen von 9 % mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [7,9 %, 10,1 %] in der Gesamtpopulation. |
| 11 | Quantitative Variablen | Nicht zutreffend. Quantitative Variablen sind nicht dargestellt. |
| 12 | Statistische Methoden | <p>a) Die statistische Auswertung erfolgte rein deskriptiv mit dem Statistik-Programmpaket SAS® Version 9.2 für Windows. Inzidenzen von UE wurden nach MedDRA-SOC und Preferred Term berichtet. UE von besonderem Interesse wurden nach MedDRA SMQ berichtet. Für kontinuierliche Variablen wurden deskriptive Statistiken (Anzahl gültiger/fehlender Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median, Maximum) berichtet. Für kategorielle Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten berichtet.</p> <p>b) Subgruppen und Interaktionen wurden nicht analysiert.</p> <p>c) Fehlende Werte werden nicht ersetzt.</p> <p>d) Die absolute und relative Anzahl von Patienten mit Loss-to-follow-up wurde insgesamt und nach Gründen für die Beendigung der Studie berichtet.</p> <p>e) Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> |
| | Ergebnisse | |
| 13* | Teilnehmer | <p>a) 2.417 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. 2.415 erhielten mindestens eine Dosis der Prüfmedikation und wurden analysiert (Safety-Set). 2.282 (94,4 %) der Patienten beendeten die Studie wie geplant. 135 (5,6 %) der Patienten brachen die Studie vorzeitig ab</p> <p>b) Die häufigsten Abbruchgründe waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (2,8 %) • abnormale Laborwerte (1,1 %) • Widerruf der Einwilligung (0,5 %) <p>c) Flussdiagramm: nicht relevant</p> |
| 14* | Deskriptive Daten | <p>Anzahl Patienten im Safety-Set, n (%): 2.415 (100,0) davon weiblich, n (%) 1.773 (73,4)</p> <p>Altersgruppen, n (%)</p> <p>18 – 30 Jahre: 552 (22,8) 31 – 40 Jahre: 804 (33,3) 41 – 55 Jahre: 981 (40,6) 56 – 65 Jahre: 80 (3,3)</p> <p>Zeit seit ersten MS-Symptomen [Jahre], MW ± SD: 9,3 ± 6,9 Krankheitsschübe im vergangenen Jahr, MW ± SD: 1,1 ± 1,1 EDSS-Wert, MW ± SD: 2,4 ± 1,5</p> |

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|----------------------|---|
| | | Weitere demographische und andere Patientencharakteristika sind Tabelle 1 in (32) zu entnehmen. |
| 15* | Ergebnisdaten | <p>UE insgesamt: 75,3 % SUE insgesamt: 4,1 %</p> <p>Kardiale UE insgesamt, n (%): 49 (2,0) davon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palpitation 14 (0,6) • Bradykardie 15 (0,6) • Tachykardie 2 (0,1) <p>6 SUE bei 5 Patienten wurden als „Herzerkrankungen“ klassifiziert: Angina pectoris, AVB (2. Grades), Bradykardie, Herzerkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung und Sinusbradykardie.</p> <p>Häufigste UE ($\geq 5\%$ der Patienten): Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Lymphopenie und Fatigue.</p> <p>1 Todesfall (Selbstmord), vom Prüfarzt wurde kein Zusammenhang zur Prüfmedikation vermutet.</p> |
| 16 | Hauptergebnisse | <p>a) keine Angaben. Es wurde keine vergleichende Statistik durchgeführt.</p> <p>b) keine Angaben</p> <p>c) keine Angaben</p> |
| 17 | Weitere Auswertungen | <p>Supportive Analysen der Sicherheitsvariablen wurden für folgende Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit kardialen Erkrankungen in der Vorgeschichte oder bei Studienbeginn vs. Patienten ohne kardiale Erkrankungen • Patienten mit Begleitbehandlung mit Betablockern/Kalziumantagonisten vs. Patienten ohne diese Begleitbehandlungen • Patienten mit Diabetes mellitus vs. Patienten ohne Diabetes mellitus <p>Bradikardien traten bei Patienten, die Betablocker/Kalziumantagonisten erhalten hatten, häufiger auf als in anderen Subgruppen (3,3 % vs. 0,5 – 1,4 %); die meisten Ereignisse waren asymptomatisch und alle Patienten erholten sich ohne pharmakologische Intervention.</p> <p>Bei Patienten mit vorbestehenden Herzbeschwerden traten AV-Blöcke 2. Grades (Mobitz-Typus I) und 2:1-AV-Blöcke während der ersten 6 Stunden nach der 1. Einnahme häufiger auf als bei Patienten ohne Beschwerden (4,1 % vs. 0,9 % bzw. 2,0 % vs. 0,3 %); während der Screening-Phase waren die Inzidenzen von AVB 2. Grades bei Patienten mit Vorbeschwerden gleich (4,1 %) und die Inzidenz von 2:1-AVB geringfügig niedriger (0,7 %) als 6 Stunden nach der Einnahme. Alle aufgezeichneten Überleitungsstörungen waren asymptomatisch.</p> |
| | Diskussion | |
| 18 | Hauptergebnisse | Insgesamt waren die Inzidenzen der in der FIRST-Studie aufgetretenen UE, SUE und Studienabbrüche konsistent zu den in bisherigen Phase 3-Studien mit Fingolimod beobachteten. |

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|------------------------------|--|
| | | <p>Der Beginn der Behandlung mit Fingolimod war mit einem vorübergehenden, meist asymptomatischen Rückgang der Herzfrequenz assoziiert. Bradykardien (UE) wurden bei 0,6 % der Patienten berichtet.</p> <p>UE von besonderer Bedeutung (Makulaödem, Herpesinfektionen und Leberwerterhöhungen) traten nicht häufiger als in den vorhergehenden Studien auf.</p> |
| 19 | Einschränkungen | <p>Obwohl die FIRST-Studie eine breitere als bisher in Studien eingeschlossene Patientenpopulation untersuchte und eine höhere Fallzahl als bisherige Studien einschloss, sind folgende Einschränkungen zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • einarmige Studie ohne Kontrollgruppe • relativ kurze Behandlungsdauer verglichen mit den bisherigen Phase 3-Studien • keine statistischen Tests zum Vergleich von Subgruppen wegen geringer und ungleich verteilter Patientenzahlen in den Subgruppen • aufgrund der geringen Fallzahl von Patienten mit Diabetes mellitus (26 Patienten) keine belastbaren Aussagen zum Risiko für Makulaödeme in dieser Subgruppe. <p>Studienziel war jedoch die Untersuchung der Effekte nach der 1. Einnahme von Fingolimod mit besonderem Fokus auf kardiale Ereignisse.</p> |
| 20 | Interpretation | <p>Die FIRST-Studie erweitert das Wissen zum bereits bekannten kurzfristigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Fingolimod sowohl in Hinblick auf Effekte nach der 1. Einnahme als auch während der ersten 4 Behandlungsmonate. Die Ergebnisse in einer breiteren, unter Praxisbedingungen behandelten Patientenpopulation sprechen für den Einsatz von Fingolimod bei Patienten mit RRMS.</p> |
| 21 | Übertragbarkeit | <p>Die Studienpatienten dieser nicht-interventionellen Studie bilden die Population der Patienten mit RRMS ab. Die Patienten wurden mit Fingolimod in der zugelassenen Dosierung unter Praxisbedingungen behandelt. Die Ergebnisse der FIRST-Studie sind somit prinzipiell uneingeschränkt auf den Versorgungsalltag übertragbar.</p> |
| | Weitere Informationen | |
| 22 | Finanzierung | Sponsor: Novartis |

*Geben Sie diese Informationen jeweils gesondert für Fälle und Kontrollen in Fallkontrollstudien an, und gegebenenfalls für exponierte und nicht-exponierte Gruppen in Kohorten- und Querschnittsstudien

Anmerkung: Jeder Punkt der Checkliste wird in einem Begleitartikel (Explanation and Elaboration) besprochen, der methodologische Hintergründe diskutiert und publizierte Beispiele transparenter Berichterstattung vorstellt. Die STROBE-Checkliste wird am besten zusammen mit diesem Artikel angewandt (frei zugänglich auf den folgenden Webseiten: PLoS Medicine <http://www.plosmedicine.org>, Annals of Internal Medicine <http://www.annals.org> und Epidemiology <http://www.epidem.com>). Zusätzliche Versionen der Checkliste spezifisch für Kohorten-, Fallkontroll- oder Querschnittsstudien sind auf der STROBE-Webseite (<http://www.strobe-statement.org>) auf Englisch verfügbar.

STROBE-Liste aus:

von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE-Initiative. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies]. Internist (Berl). 2008 Jun;49(6):688-93. [Article in German].

Tabelle 4-222 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FTY720DDE17 – START (STROBE-Statement)

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|---------------------------|---|
| 1 | Titel und Abstract | <p>a) Eine 1-wöchige, open-label, multizentrische Studie zur Untersuchung von Anomalien im EKG während der Erstgabe von Fingolimod in Patienten mit schubförmig-remittierender Multiplen Sklerose (FTY720DDE17 – START)</p> <p>b) In der START-Studie soll der in vorherigen Studien identifizierte Sicherheitsaspekt <i>Bradyarrhythmien bei Behandlungsbeginn</i> untersucht werden.</p> <p>Zu diesem Zwecke werden die Patienten vor, während und nach Gabe von 0,5 mg Fingolimod mittels EKG untersucht. Der Beobachtungszeitraum beträgt 1 Woche. Die Untersuchung wird multizentrisch in Deutschland durchgeführt und schließt Patienten mit RRMS ein. Patienten mit erhöhtem kardialen Risiko werden mittels Langzeit-EKG (24 Stunden) überwacht.</p> <p>Die Zwischenauswertung nach etwa 1,5 Jahren Laufzeit zeigt, dass Fingolimod in der Anwendung bei Patienten mit RRMS ein geringes Risiko für kardiale Ereignisse aufweist. Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung (21. August 2013) waren 599 Patienten in der Studie, die in die Auswertung eingehen konnten.</p> |
| - | Einleitung | |
| 2 | Hintergrund/Rationale | <p>Fingolimod (Gilenya®) ist für die Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose zugelassen. In einer großen aktiv-kontrollierten Studie gegen IFN-β (TRANSFORMS) konnte eine signifikante Reduktion der Schubrate nach 12 Monaten Behandlung gezeigt werden. Eine 2-jährige, Placebo-kontrollierte Studie (FREEDOMS) zeigte ebenfalls eine anhaltende Reduktion der Schubrate, eine verzögerte Behinderungsprogression und eine Reduktion von Entzündungsmarkern im Gehirn.</p> <p>Basierend auf allen Studien zu Fingolimod innerhalb des klinischen Entwicklungsprogramms zu MS wurden Bradyarrhythmien bei Behandlungsbeginn und steigender Blutdruck als relevante Sicherheitsaspekte identifiziert.</p> <p>Im Januar 2012 kündigte die EMA, basierend auf den Bedenken zum Effekt von Fingolimod auf die Herzfrequenz, einen Review des Nutzens und der Risiken für Fingolimod (Gilenya®) an. Das CHMP empfahl zudem eine engere Überwachung der Patienten nach Erstgabe bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse.</p> |
| 3 | Zielsetzungen | <p>Das Ziel der START-Studie ist die enge Überwachung der Erstgabe von Fingolimod in einer breiten MS-Patientenpopulation und das Generieren von zusätzlichen Sicherheitsdaten zu Bradyarrhythmie-Ereignissen entsprechend den Anforderungen der Gesundheitsbehörden durch stetige EKG-Überwachung.</p> <p><u>Primäres Ziel:</u> Bestimmen der Inzidenz von Patienten mit Bradykardie (Herzfrequenz < 40 Schläge/Minute) und Bradyarrhythmie-Ereignissen im EKG während der 6-stündigen Überwachungsperiode, gemessen an der Herzfrequenz und AV-Blöcken zweiten und dritten Grades, nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod 0,5 mg.</p> |

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|-------------------|---|
| | | <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmen der Inzidenz von Patienten mit anderen Anomalien im EKG (wie QT-Zeit-Verlängerung, AV-Block ersten Grades) nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod 0,5 mg. - Untersuchung des Auftretens kardialen unerwünschten Ereignissen und schweren kardialen unerwünschten Ereignissen im weiteren Studienverlauf <p><u>Explorative Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmen der Inzidenz von Patienten mit Bradykardie und Bradyarrhythmie-Ereignissen im EKG während der 24-stündigen Überwachungsperiode, gemessen an der Herzfrequenz und AV-Blöcken zweiten und dritten Grades, nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod 0,5 mg bei einer Teilpopulation von ca. 200 Patienten und bei allen Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiale Ereignisse. - Vergleichen der Inzidenz von Bradykardie und Bradyarrhythmie-Ereignissen im EKG zwischen der 24-stündigen Überwachungsperiode beim Screening und der 24-stündigen Überwachungsperiode nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod 0,5 mg (gemessen an der Herzfrequenz und AV-Blöcken zweiten und dritten Grades bei einer Teilpopulation von ca. 200 Patienten und bei Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiale Ereignisse. |
| - | Methoden | |
| 4 | Studiendesign | Es handelt sich um eine prospektive, 1-wöchige, multizentrische open-label Studie. |
| 5 | Rahmen | Die Studie wird seit November 2010 ausschließlich an deutschen Zentren durchgeführt. Die Studie wird voraussichtlich Ende 2015 beendet. Jeder Patient wird über die Dauer von 1 Woche beobachtet. |
| 6 | Studienteilnehmer | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - unterschriebene Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie - Patienten mit schubförmig-remittierender MS - Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (≥ 1 Krankheitsschub im letzten Jahr, ≥ 9 hyperintense T2-Läsionen oder ≥ 1 Gadolinium-anreichernde Läsion <i>oder</i> kein Ansprechen, was als unveränderte oder erhöhte Schubrate bzw. unverändert schwere Schübe im Vergleich zum letzten Jahr definiert wird) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer RRMS (≥ 2 Krankheitsschübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr und ≥ 1 Gadolinium-anreichernde Läsion oder mit einem signifikanten Anstieg in T2-Läsionen im Vergleich zum letzten MRT) <p>Zusätzliche Vorgaben zum Einschluss für Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiale Ereignisse: Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, aber trotzdem von Fingolimod profitieren können, sind innerhalb der Studie kontinuierlich 24 h nach Screening und nach der ersten Applikation von Fingolimod mittels EKG zu überwachen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die Beta-Blocker oder Kalzium-Antagonisten oder andere Substanzen zur Senkung der Herzfrequenz erhalten - Patienten, die Antiarrhythmika der Klassen Ia (z.B. Quinidin, Procainamid) |

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|-------------------------------|---|
| | | <p>und III (z.B. Amiodaron, Sotalol) erhalten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit AV-Block 2. Grades und höher, Sick-Sinus-Syndrom, ischämischen Herzerkrankungen und kongestiver Herzinsuffizienz - Patienten, die Substanzen erhalten, die die QT-Zeit verlängern können <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bekanntes Immunschwachesyndrom - Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistischen Infektionen einschließlich Patienten mit geschwächtem Immunsystem (einschließlich derer, die kürzlich immunsuppressive Therapien erhielten oder deren Immunsystem durch Vortherapien geschwächt ist) - Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose) - Vorliegen von Malignitäten bzw. Auftreten von Malignitäten in der Vergangenheit (andere als örtlich begrenzte Karzinome der Haut) - Negativ für VZV IgG-Antikörper beim Screening - Patienten mit schwerer Leberdysfunktion (Child-Pugh-Class C) - Schwangerschaft, Stillzeit - Bekannte Hypersensitivität gegenüber der aktiven Substanz oder einem anderen Bestandteil der Studienmedikation - Einsatz einer anderen Prüfmedikation zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie oder innerhalb der letzten 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nach dem, welcher Zeitraum länger ist |
| 7 | Variablen | <p>Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auftreten von Bradykardien - Auftreten von bradyarrhythmischen Ereignissen im EKG - Auftreten von kardialen AEs und SAEs (Gesamtrate) |
| 8* | Datenquellen/ Messmethoden | <p>Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Physische/neurologische Untersuchungen - Vitalzeichen - EKG (12 Kanäle) - EKG-Aufzeichnung über 6 Stunden - EKG-Aufzeichnung über 24 Stunden - Ophthalmologische Untersuchung - Laborbefunde <p>Die Daten wurden durch das Personal an den beteiligten Zentren erfasst. Die Untersuchung sämtlicher Proben erfolgte in einem Zentrallabor. Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen erfolgte mittels nicht-direktiver Befragung oder als Resultat auffälliger Laborparameter oder sonstiger Testergebnisse.</p> |
| 9 | Bias | <p>Um mögliche Ungleichgewichte zwischen Studienteilnehmern aufzudecken, wurden Daten über mögliche Störgrößen gesammelt: Alter, Geschlecht, Ethnie, BMI.</p> |
| 10 | Studiengröße | <p>In die Studie sollen insgesamt 2000 Patienten eingeschlossen werden. Für eine Teilpopulation von ca. 200 Patienten wird die 24-stündige Überwachung des EKG nach Screening und nach der ersten Applikation von Fingolimod durchgeführt.</p> <p>Die Fallzahlplanung basiert auf Annahmen zur Inzidenz von AV-Blöcken (2. Grades oder höher) aus den Studien FTY720D2309 und FTY720D2316.</p> |

| Item | Thema | Studieninformation | | | | | | |
|--------------------------------|------------------------|--|--------------------------------|----------|--------------------------------|----------|--------------------------------|----------|
| 11 | Quantitative Variablen | Es wurden keine quantitativen Variablen erhoben. | | | | | | |
| 12 | Statistische Methoden | <p>a) Die Inzidenzen werden mit 95%-Konfidenzintervallen angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte rein deskriptiv mit dem Statistik-Programmpaket SAS® Version 9.2 für Windows.</p> <p>b) Die Analyse erfolgte sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Gruppe der Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiale Ereignisse. Alle Analysen der Subgruppen waren rein deskriptiv. Interaktionen wurden nicht untersucht.</p> <p>c) Fehlende Werte werden nicht ersetzt.</p> <p>d) Aufgrund der kurzen Studiendauer ist nicht mit Lost-to-follow-up zu rechnen.</p> <p>e) Zur Prüfung der Sensitivität der Daten wurden die Inzidenzen zusätzlich basierend auf der Per-Protocol-Population berechnet.</p> | | | | | | |
| | Ergebnisse | | | | | | | |
| 13* | Teilnehmer | <p>a) Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung waren 599 Patienten in die Studie eingeschlossen worden. Alle 599 Patienten wurden in die Zwischenauswertung eingeschlossen. Davon waren 36 Patienten durch erhöhtes kardiales Risiko charakterisiert und mittels Langezeit-EKG überwacht.</p> <p>b) Alle durchgeführten Analysen beruhen auf dem Full Analysis Set (FAS).</p> <p>c) Flussdiagramm: nicht relevant</p> | | | | | | |
| 14* | Deskriptive Daten | <p>a) 71% der Patienten (n=425) waren weiblich, 29% (n=174) waren männlich. Das Durchschnittsalter der Patienten war 39,3 Jahre (Range 18 – 70 Jahre) mit einem BMI von durchschnittlich 25,2. Der mittlere EDSS-Score war bei Studienstart $2,8 \pm 1,5$ Punkte, was auf eine moderate Behinderung in 1 funktionellem System oder leichte Behinderung in 3 – 4 funktionellen Systemen bei ambulanter Versorgung hindeutet.</p> <p>b) Endpunkt: Bradykardie Dieser Endpunkt wurde für 597 Patienten, die in diese Zwischenauswertung eingingen, erfasst. Alle anderen Endpunkte wurden für alle 599 Patienten erhoben.</p> <p>c) keine Angaben verfügbar</p> | | | | | | |
| 15* | Ergebnisdaten | <p>1 Patient (0,2%) brach die Behandlung aufgrund von auftretender Bradykardie ab. 3 Patienten (0,5%) brachen die Behandlung aufgrund von aufgetretenen AV-Blöcken 2.Grades ab.</p> <p><u>Inzidenz von Bradykardie:</u></p> <table> <tr> <td>Herzfrequenz < 45 bpm nach 6 h</td> <td>1 (0.2%)</td> </tr> <tr> <td>Herzfrequenz < 40 bpm nach 6 h</td> <td>1 (0.2%)</td> </tr> <tr> <td>Herzfrequenz < 30 bpm nach 6 h</td> <td>0 (0.0%)</td> </tr> </table> | Herzfrequenz < 45 bpm nach 6 h | 1 (0.2%) | Herzfrequenz < 40 bpm nach 6 h | 1 (0.2%) | Herzfrequenz < 30 bpm nach 6 h | 0 (0.0%) |
| Herzfrequenz < 45 bpm nach 6 h | 1 (0.2%) | | | | | | | |
| Herzfrequenz < 40 bpm nach 6 h | 1 (0.2%) | | | | | | | |
| Herzfrequenz < 30 bpm nach 6 h | 0 (0.0%) | | | | | | | |

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|------------------------------|---|
| | | Herzfrequenz zwischen 45 und 50 bpm 12 (2.0%) <u>Inzidenz von AV-Blöcken Grad I:</u> AV-Block Grad 1 an V2 29 (4.8%) AV-Block Grad 1 an V1 und V2 12 (2.0%) AV-Block Grad 1 an V2 und V3, aber nicht an V1 0 (0.0%) AV-Block Grad 1 an V1, aber nicht an V2 4 (0.7%) V1 = Screening, V2 = Gabe von 0,5 mg Fingolimod, V3=Studienende. |
| 16 | Hauptergebnisse | a) keine Angaben. Es wurde keine vergleichende Statistik durchgeführt. b) keine Angaben c) keine Angaben |
| 17 | Weitere Auswertungen | Weitere Auswertungen z.B. von Subgruppen oder Sensitivitätsanalysen wurden nicht vorgenommen. |
| | Diskussion | |
| 18 | Hauptergebnisse | Die Applikation der ersten Fingolimod-Dosis ist mit einem vorübergehenden, meist asymptomatischen Absinken der Herzfrequenz, meist innerhalb der ersten 6 Studien nach Applikation assoziiert. Die aufgetretenen Bradykardien waren vom Ausmaß her in der überwiegenden Mehrzahl eher moderat (Puls 45 – 50 bpm). Nur ein solches Ereignis führte zum Abbruch oder einer Unterbrechung der Behandlung mit Fingolimod. |
| 19 | Einschränkungen | Die Haupteinschränkung der Interimsanalyse dieser Studie liegt in der Patientenzahl. Von den angestrebten 2000 Patienten können nur die bis zum 21.08.2013 eingeschlossenen Patienten berücksichtigt werden. |
| 20 | Interpretation | Die Ergebnisse der Studie START weisen darauf hin, dass während der Initiierung einer Fingolimod-Therapie ein geringes Risiko symptomatischer oder schwerwiegender kardialer Ereignisse besteht. |
| 21 | Übertragbarkeit | Da die Studienpatienten einen repräsentativen Querschnitt der Patienten mit RRMS in Deutschland darstellen und die Behandlung der Patienten mit Fingolimod gemäß der Fachinformation und unter Routinebedingungen erfolgte, sind die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar. |
| | Weitere Informationen | |
| 22 | Finanzierung | Die Studie wird von Novartis finanziert. |

*Geben Sie diese Informationen jeweils gesondert für Fälle und Kontrollen in Fallkontrollstudien an, und gegebenenfalls für exponierte und nicht-exponierte Gruppen in Kohorten- und Querschnittsstudien

Anmerkung: Jeder Punkt der Checkliste wird in einem Begleitartikel (Explanation and Elaboration) besprochen, der methodologische Hintergründe diskutiert und publizierte Beispiele transparenter Berichterstattung vorstellt. Die STROBE-Checkliste wird am besten zusammen mit diesem Artikel angewandt (frei zugänglich auf den folgenden Webseiten: PLoS Medicine <http://www.plosmedicine.org>, Annals of Internal Medicine <http://www.annals.org> und Epidemiology <http://www.epidem.com>). Zusätzliche Versionen der Checkliste spezifisch für Kohorten-, Fallkontroll- oder Querschnittsstudien sind auf der STROBE-Webseite (<http://www.strobe-statement.org>) auf Englisch verfügbar.

STROBE-Liste aus:

von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE-Initiative. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies]. Internist (Berl). 2008 Jun;49(6):688-93. [Article in German].

Tabelle 4-223 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FTY720DDE02 – PANGAEA (STROBE-Statement)

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|---------------------------|---|
| 1 | Titel und Abstract | <p>a) Nicht-interventionelle, deutsche Studie zur Arzneimittelsicherheit von Gilenya® (Fingolimod 0,5 mg) nach der Marktzulassung, bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) (FTY720DDE02 – PANGAEA)</p> <p>b) In dieser nicht-interventionellen Langzeitbeobachtung soll das Sicherheitsprofil von Fingolimod in der Routinebehandlung von Patienten mit RRMS untersucht werden. Zu diesem Zwecke werden die Patienten einer Baseline-Untersuchung unterzogen. Weitere Untersuchungen folgen nach etwa 1, 3 und 6 Monaten sowie alle 3 Monate im weiteren Verlauf. Es werden nur diagnostische und in der Routinebehandlung klinisch indizierte Maßnahmen dokumentiert. Fingolimod wird in Übereinstimmung mit der gültigen Fachinformation verschrieben. Die Beurteilung der Sicherheit von Fingolimod beruht auf der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen. Die Untersuchung wird multizentrisch in Deutschland durchgeführt und schließt Patienten mit RRMS ein (weitere Selektionskriterien sind nicht vorgegeben). Die Zwischenauswertung nach etwa 1 Jahr zeigt, dass Fingolimod in der Anwendung bei Patienten mit RRMS sicher ist. Die im Beobachtungsverlauf aufgetretenen unerwünschten Ereignisse korrespondieren mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Fingolimod. Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung (03. Januar 2013) waren 2673 Patienten in der Studie, von denen 2239 in die Auswertung eingehen konnten. Die relativ kurze mediane Verweildauer der Patienten in der Studie zu diesem Zeitpunkt limitiert die Möglichkeit zu Schlussfolgerungen über die langfristige Sicherheit von Fingolimod.</p> |
| - | Einleitung | |
| 2 | Hintergrund/Rationale | Fingolimod (Gilenya®) ist für die Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) zugelassen. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 0,5 mg, oral. Während der klinischen Entwicklung von Fingolimod wurden einige Bereiche identifiziert, die vor dem Hintergrund der Arzneimittelsicherheit von besonderem Interesse sind: Bradykardien nach der ersten Dosis oder nach dem Absetzen einer mehr als 14-tägigen Fingolimod-Therapie, Erhöhung der Leberenzyme und Makulaödeme. Diese Ereignisse sollen in dieser Langzeitbeobachtung weiter untersucht werden. Darüber hinaus erlaubt diese Studie die Erfassung sicherheitsrelevanter Daten unter medizinischen Routinebedingungen. |
| 3 | Zielsetzungen | <p>Im Einzelnen sind die Ziele dieser nicht-interventionellen Studie zu unterteilen in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Evaluation des Sicherheitsprofils von Gilenya® in der Langzeitbehandlung von Patienten mit schubförmig remittierender MS unter alltäglichen Praxisbedingungen. • die Beachtung der Einhaltung der Fachinformation für Gilenya® in der routinemäßigen Anwendung (insbesondere bez. der therapiebegleitenden Maßnahmen, definiert im Risk Management Plan). |

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|-------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> den Vergleich der erhobenen arzneimittelsicherheitsrelevanten Ergebnisse mit den Daten aus anderen MS Studien. die Erfassung der Langzeit-Effizienz der Behandlung mit Gilenya® anhand der Lebensqualität der Patienten und pharmakoökonomischer Parameter wie direkter und indirekter Ressourcenverbrauch im Zusammenhang mit der MS-Erkrankung (nur Substudie). <p>Die Zwischenauswertung konzentriert sich auf die sicherheitsrelevanten Informationen während der Behandlung mit Fingolimod.</p> <p>Zusätzlich besteht für 800, erstmalig mit Fingolimod behandelten Patienten an definierten Zentren (circa 180) die Möglichkeit an einer pharmakoökonomischen Substudie teilzunehmen. Deren Ziel ist die Erhebung der Langzeit-Effizienz der Behandlung mit Fingolimod anhand der Lebensqualität der Patienten, pharmakoökonomischer Parameter wie direkter und indirekter Ressourcenverbrauch, sowie MRT Ergebnisse im Zusammenhang mit der MS-Erkrankung.</p> |
| - | Methoden | |
| 4 | Studiendesign | Nicht-interventionelle, multizentrische, prospektive Langzeitbeobachtung |
| 5 | Rahmen | <p>Die Studie wird seit 13. Mai 2011 (erster Patient, erste Visite) ausschließlich an deutschen Zentren durchgeführt. Die Rekrutierung wurde Ende 2013 beendet.</p> <p>Die Beobachtungsdauer pro Patient beträgt 5 Jahre.</p> <p>Im Rahmen der Praxisroutine können nach 1 und 3 Monaten und dann im Abstand von ca. 3 Monaten Kontrollbesuche dokumentiert werden.</p> |
| 6 | Studienteilnehmer | <p>a) Selektionskriterien: An dieser multizentrischen nicht-interventionellen Studie sollen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose beiderlei Geschlechts eingeschlossen werden, die erstmalig mit Gilenya® behandelt werden, sowie Patienten, die bereits in der Vergangenheit in klinischen Studien mit Gilenya® behandelt wurden (letzteres gilt nicht für die pharmakoökonomische Sub-Studie).</p> <p>b) Es erfolgte keine Gruppenzuteilung. Alle Patienten sollten gemäß Fachinformation mit Fingolimod (Gilenya®) behandelt werden.</p> |
| 7 | Variablen | <p>Folgende sicherheitsrelevante Parameter wurden ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> Varizella Zoster Virus Anamnese Schwangerschaften unter Fingolimod Klinisch/neurologische Parameter Überwachung der Erstgabe von Fingolimod gemäß Fachinformation Vitalzeichen (Puls, Blutdruck) Laborbefunde (Leukozytenzahl, Leberfunktionstest) Ophthalmologische Befunde Auftreten unerwünschter Ereignisse oder Verschlechterung von vorbestehenden Begleiterkrankungen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden im passenden MedDRA von Novartis (oder Vertreter) kodiert. Vorherige immunmodulatorische Basistherapie |

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|-------------------------------|--|
| 8* | Datenquellen/ Messmethoden | Die Daten wurden durch das Personal an den beteiligten Zentren erfasst. Die Untersuchungen sämtlicher Proben erfolgten im örtlichen Labor. Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen erfolgte mittels nicht-direktiver Befragung oder als Resultat auffälliger Laborparameter oder sonstiger Testergebnisse. |
| 9 | Bias | Daten zu folgenden möglichen Störgrößen wurden routinemäßig erhoben: Alter, Geschlecht, Ethnie, BMI, Krankheitsanamnese (Dauer der MS-Erkrankung, vorherige Medikation, EDSS-Wert, CGI-Wert zu Baseline), Begleitmedikation, , Anamnese/körperliche Untersuchung zu Baseline. Da das Studienziel jedoch die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit unter Praxisbedingungen war, wurden mögliche Störgrößen bei der Auswertung der Inzidenzen von UE nicht berücksichtigt. |
| 10 | Studiengröße | In die Studie sollen insgesamt 4000 Patienten eingeschlossen werden. Die Prävalenz von MS wird in Deutschland auf 150 Erkrankungsfälle pro 100.000 Einwohner geschätzt, was zu einer Gesamtzahl von 122.000 MS-Patienten führt. Die Zahl von 4000 Patienten wird als ausreichend angesehen um die häufigsten unerwünschten Ereignisse zu erfassen. |
| 11 | Quantitative Variablen | Für quantitative Variablen wurden deskriptive Parameter (MW, SD, Median) berechnet, sowohl für die Werte zu einzelnen Visiten als auch für die Differenz zwischen Baseline und letzter dokumentierter Visite. |
| 12 | Statistische Methoden | a) Die statistische Auswertung erfolgte rein deskriptiv mit dem Statistik-Programmpaket SAS® Version 9.2 für Windows. b) Die Analyse erfolgte teilweise sowohl für die Gesamtpopulation als auch getrennt nach Patienten, die erstmalig mit Fingolimod behandelt wurden und Patienten, die bereits an einer Fingolimod-Studie teilgenommen hatten. Alle Analysen der Subgruppen waren rein deskriptiv. Interaktionen wurden nicht untersucht. c) Fehlende Werte sind, entgegen der Datenlage in kontrollierten Studien, keine nichtinformativ Kategorie und können wichtige (Zusatz-) Informationen über Verhaltens- und Behandlungsmuster unter der täglichen Praxisroutine geben. Sie werden daher nicht ersetzt. d) Zur Kontrolle des Einflusses von Therapieabbrüchen und Lost-To-Follow-Ups auf die Schätzung der Zielgrößen werden die jeweils letzten vorhandenen Kontrollvisiten für alle Patienten in einem Last-Visit zusammengefasst. e) Sensitivitätsanalysen wurden in dieser nicht-interventionellen Studie nicht vorgenommen. |
| | Ergebnisse | |
| 13* | Teilnehmer | a) Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung waren 2673 Patienten in die Studie eingeschlossen worden. Davon gingen 2239 Patienten in die Zwischenauswertung ein. Patienten wurden in die Zwischenauswertung eingeschlossen, wenn am 03. Jan 2013 mindestens eine Follow-Up |

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|-------------------|---|
| | | <p>Information nach der ersten Applikation von Fingolimod zur Verfügung stand.</p> <p>b) Gründe für Ausschluss aus der Zwischenauswertung Insgesamt eingeschlossen: 2673 Nur BL-Daten vorhanden: 434 Insgesamt ausgewertet (FAS): 2239</p> <p>Alle durchgeführten Analysen (Safety- und Efficacy-Variablen) beruhen auf dem Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c) Flussdiagramm: nicht relevant</p> |
| 14* | Deskriptive Daten | <p>a) 72,04% der Patienten (n=1613) waren weiblich, 27,91% (n=625) waren männlich. Für 1 Patienten war die Information zum Geschlecht nicht bekannt. Das Durchschnittsalter der Patienten war 39,7 Jahre (Range 17 – 70 Jahre) mit einem BMI von durchschnittlich 25,0. 64,9% der Patienten (n=1454) erhielten ihre erste Behandlung mit Fingolimod während 35,1% (n=785) bereits vor Beginn der Studie Fingolimod erhalten hatten. Die Erkrankungsdauer der Patienten (Zeit seit der initialen Diagnosestellung) war im Mittel 8,3 Jahre (\pm 6,2 Jahre; Range 0 – 49 Jahre). Der mittlere EDSS-Score betrug bei Studienstart $3,1 \pm 1,7$ Punkte, was auf eine „moderate Behinderung in 1 funktionellen System oder leichte Behinderung in 3 – 4 funktionellen Systemen bei ambulanter Versorgung“ hindeutet.</p> <p>b) Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse Dieser Endpunkt wurde für alle 2239 Patienten, die in diese Zwischenauswertung eingingen, erfasst.</p> <p>c) Die mediane Beobachtungszeit der Patienten zum Zeitpunkt der Interimsanalyse war etwa 10 Monate (Median: 310 Tage, MW 303 ± 177 Tage).</p> |
| 15* | Ergebnisdaten | <p>Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse Für 46,23% der Patienten (n=1035) wurden insgesamt 3100 unerwünschte Ereignisse berichtet. Bei 97 Patienten (4,33%) trat ein „schwerwiegendes“ unerwünschtes Ereignis auf, für das ein kausaler Zusammenhang mit der Einnahme von Fingolimod nicht ausgeschlossen werden konnte (SADR).</p> <p>Am häufigsten traten UE in den folgenden System Organ Classes (SOC) auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigations 16,12 % • Infections and infestations 14,34 % • Blood and lymphatic system disorders 10,85 % <p>Auf Ebene der Preferred Terms (PT) traten am häufigsten folgende Ereignisse auf: Veränderungen in der Blut-Zellzahl, wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphopenie 165 Patienten 7,37 % • Leukopenie 99 Patienten 4,42 % • Lymphozytenzahl erniedrigt 92 Patienten 4,11 % <p>Infektionen, wie:</p> |

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|------------------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Nasopharyngitis 114 Patienten 5,09 % Veränderungen der Leberfunktion, wie: <ul style="list-style-type: none"> • GGT erhöht 89 Patienten 3,97 % • ALAT erhöht 59 Patienten 2,64 % Erkrankungen des Nervensystems, wie: <ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerz 67 Patienten 2,99 % • Schwindel 61 Patienten 2,72 % <p>Etwa ein Viertel der Patienten (23,9 %) wurde zur Beobachtung während der ersten Einnahme von Fingolimod hospitalisiert. 1820 Patienten (81,29 %) wurden für mindestens 6 Stunden nach der ersten Einnahme von Fingolimod monitoriert. 22 dieser 1820 Patienten (1,21 %) zeigten in dieser Zeit auffällige Zeichen oder Symptome einer Bradykardie.</p> |
| 16 | Hauptergebnisse | a) keine Angaben. Es wurde keine vergleichende Statistik durchgeführt. b) keine Angaben c) keine Angaben |
| 17 | Weitere Auswertungen | Weitere Auswertungen z.B. von Subgruppen oder Sensitivitätsanalysen wurden nicht vorgenommen. |
| | Diskussion | |
| 18 | Hauptergebnisse | <p>Der Hauptendpunkt dieser Studie ist die Untersuchung des Sicherheitsprofils von Fingolimod (Gilenya®) in der Langzeitanwendung bei Patienten mit RRMS unter medizinischen Alltagsbedingungen. Die UE, die in der Studie bis zum Stichtag für die Zwischenauswertung berichtet wurden, entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Fingolimod.</p> <p>Die vorläufigen Ergebnisse zur Wirksamkeit zeigen, dass die MS Erkrankung bei den Patienten, die in dieser Zwischenauswertung berücksichtigt wurden, stabil blieb.</p> |
| 19 | Einschränkungen | Die Haupteinschränkung der Interimsanalyse dieser Studie liegt in der Beobachtungszeit, die mit einem Median von ca. 10 Monaten für eine Langzeitbeobachtung noch relativ kurz ist. |
| 20 | Interpretation | Generell kann Fingolimod (Gilenya®) als gut verträglich betrachtet werden. Die UE, die in der Studie bis zum Stichtag für die Zwischenauswertung berichtet wurden, entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Fingolimod. |
| 21 | Übertragbarkeit | Da es sich um eine nicht-interventionelle Studie handelt, die Studienpatienten einen repräsentativen Querschnitt der Patienten mit RRMS in Deutschland darstellen und die Behandlung der Patienten mit Fingolimod gemäß der Fachinformation und unter Routinebedingungen erfolgte, sind die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar. |
| | Weitere Informationen | |
| 22 | Finanzierung | Diese Studie wird von Novartis finanziert. |

*Geben Sie diese Informationen jeweils gesondert für Fälle und Kontrollen in Fallkontrollstudien an, und gegebenenfalls für exponierte und nicht-exponierte Gruppen in Kohorten- und Querschnittsstudien

Anmerkung: Jeder Punkt der Checkliste wird in einem Begleitartikel (Explanation and Elaboration) besprochen, der methodologische Hintergründe diskutiert und publizierte Beispiele transparenter Berichterstattung vorstellt. Die STROBE-Checkliste wird am besten zusammen mit diesem Artikel angewandt (frei zugänglich auf den folgenden Webseiten: PLoS Medicine <http://www.plosmedicine.org>, Annals of Internal Medicine <http://www.annals.org> und Epidemiology <http://www.epidem.com>). Zusätzliche Versionen der Checkliste spezifisch für Kohorten-, Fallkontroll- oder Querschnittsstudien sind auf der STROBE-Webseite (<http://www.strobe-statement.org>) auf Englisch verfügbar.

STROBE-Liste aus:

von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE-Initiative. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies]. Internist (Berl). 2008 Jun;49(6):688-93. [Article in German].

Tabelle 4-224 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FTY720D2399E1 (STROBE-Statement)

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|---------------------------|---|
| 1 | Titel und Abstract | <p>a) Multizentrische, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie zur langfristigen Monitorierung der Sicherheit und Effektivität von Gilenya® (Fingolimod 0,5 mg) bei Patienten mit multipler Sklerose, die an einer Studie des klinischen Entwicklungsprogramms von Fingolimod teilgenommen haben</p> <p>b) Abstract</p> <p>Hintergrund: Fingolimod 0,5 mg ist in den Vereinigten Staaten, der europäischen Union und anderen Ländern zur Behandlung schubförmig verlaufender Formen der MS unter dem Handelsnamen Gilenya® zugelassen. Novartis ist Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Gilenya® in derzeit 60 Ländern weltweit. Die Studie D2399E1 wurde in der Zielpopulation von Patienten mit schubförmigen MS-Formen durchgeführt, die an Studien des klinischen Entwicklungsprogramms von Fingolimod teilgenommen haben. Zweck der Studie war die langfristige Erhebung von Daten zur Sicherheit und Effektivität (insbesondere klinische Parameter der Erkrankung und patientenbezogene Endpunkte wie z. B. Krankheitsschübe und Behinderung) an Patienten, die nach Erteilung der örtlichen Zulassung auf Verordnung ihres Arztes mit Gilenya® behandelt werden.</p> <p>Studienziel: Sammeln von Langzeitdaten von Patienten mit schubförmig verlaufenden Formen der MS, die an einer der Studien des klinischen Entwicklungsprogramms teilgenommen haben und nun Gilenya® auf Verordnung ihres Arztes unter Praxisbedingungen einnehmen.</p> <p>Studiendesign: Einarmige, multizentrische, nicht-interventionelle Langzeitbeobachtungsstudie.</p> <p>Patienten: Patienten mit schubförmig verlaufender MS, die zuvor an einer Studie des klinischen Entwicklungsprogramms teilgenommen haben.</p> <p>Endpunkte: Inzidenz von UE; Inzidenz von ausgewählten UE wie kardialen und vaskulären Toxizitäten (z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt, Angina pectoris, periphere Gefäßerkrankungen, AV-Block 2. oder 3. Grades, Bluthochdruck), symptomatische Bradyarrhythmien bei Behandlungsbeginn oder Neubeginn nach einer Behandlungsunterbrechung, Augentoxizität (z. B. Makularödem), Lebertoxizität, Infektionen, pulmonare Toxizität (z. B. Dyspnöe, Asthma), Malignitäten (inkl. Lymphome), atypische MS-Krankheitsschübe, Krampfanfälle, fötale Risiken.</p> <p>Ergebnisse: 63 Patienten aus 13 Zentren in den Vereinigten Staaten wurden in die Studie aufgenommen. Das mittlere Alter (\pm SD) betrug 44,8 (8,16) Jahre (23 – 58 Jahre). 54 (85,7 %) der Patienten waren weiblich. 60 (95,2 %) waren Kaukasier. Der mittlere (\pm SD) BMI betrug 29,66 (6,490).</p> |

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|-----------------------|--|
| | | <p>UE wurden für 28 (44,4 %) der Patienten berichtet. Am häufigsten wurde Sinusitis (bei 3 (4,8 %) der Patienten) berichtet. Alle UE waren leicht oder mittelschwer.</p> <p>Es wurden keine Todesfälle berichtet. Bei 1 (1,6 %) der Patienten wurde ein SUE berichtet: eine 53-jährige Patientin erlitt eine postmenopausale Blutung an Tag 106. Nach Konsultierung ihres Gynäkologen wurde eine laparoskopische supra-zervikale Hysterektomie mit einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie durchgeführt. In Hinblick auf Gilenya® wurden keine Maßnahmen ergriffen. Bei 1 (1,6 %) der Patienten führte eine muskuläre Schwäche zum Abbruch der Behandlung mit Gilenya®. Eine Schwangerschaft wurde für 1 Studienpatientin berichtet.</p> <p>Einschränkungen: Einarmige Studie ohne Kontrollgruppe.</p> <p>Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Studie stimmten mit den bisherigen klinischen Erfahrungen überein und lassen keine zusätzlichen Risiken für die Sicherheit von Gilenya® unter Praxisbedingungen erkennen.</p> |
| - | Einleitung | |
| 2 | Hintergrund/Rationale | <p>Fingolimod 0,5 mg ist in den Vereinigten Staaten, der europäischen Union und anderen Ländern zur Behandlung schubförmig verlaufender Formen der MS unter dem Handelsnamen Gilenya® zugelassen. Novartis ist Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Gilenya® in derzeit 60 Ländern weltweit. Die Studie D2399E1 wurde in der Zielpopulation von Patienten mit schubförmigen MS-Formen durchgeführt, die an Studien des klinischen Entwicklungsprogramms von Fingolimod teilgenommen haben. Zweck der Studie war die langfristige Erhebung von Daten zur Sicherheit und Effektivität (insbesondere klinische Parameter der Erkrankung und patientenbezogene Endpunkte wie z. B. Krankheitsschübe und Behinderung) an Patienten, die nach Erteilung der örtlichen Zulassung auf Verordnung ihres Arztes mit Gilenya® behandelt werden.</p> |
| 3 | Zielsetzungen | <p>Ziel der Studie war die Erhebung weiterer Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod 0,5 mg in einer breiteren Population von Patienten mit RRMS, die zuvor an einer Studie des klinischen Entwicklungsprogramms teilgenommen hatten</p> <p>Zielgrößen:</p> <p><u>Primär:</u> Inzidenz von UE</p> <p><u>Sekundär:</u> Inzidenz von kardiovaskulären UE (wie z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt, Angina pectoris, periphere Gefäßerkrankungen, AV-Block 2. oder 3. Grades, Bluthochdruck), symptomatische Bradyarrhythmien bei Behandlungsbeginn oder Neubeginn nach einer Behandlungsunterbrechung,</p> |

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|-----------------------------------|---|
| | | Augentoxizität (z. B. Makularödem), Lebertoxizität, Infektionen, pulmonare Toxizität (z. B. Dyspnöe, Asthma), Malignitäten (inkl. Lymphome), atypische MS-Krankheitsschübe, Krampfanfälle, fötale Risiken. |
| - | Methoden | |
| 4 | Studiendesign | Einarmige, multizentrische, nicht-interventionelle Langzeitbeobachtungsstudie. |
| 5 | Rahmen | 13 Studienzentren in den Vereinigten Staaten 02/2011 – 07/2012 (die Studie wurde vorzeitig abgebrochen und den Patienten die Teilnahme an der interventionellen Studie CFTY720D2399 angeboten) ClinicalTrials.gov: NCT01281657 |
| 6 | Studienteilnehmer | <u>Einschlusskriterien:</u> 1. Unterschriebene Einwilligungserklärung des Patienten oder gesetzlichen Vertreters 2. Verordnung von Gilenya® im Rahmen der klinischen Routinebehandlung und anhand der gültigen Fachinformation 3. Patienten mussten zuvor an 1 klinischen Prüfung im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Fingolimod teilgenommen haben. Patienten mussten binnen 4 Monaten nach Abschluss der vorherigen Studie in die D2399E1 aufgenommen werden. |
| 7 | Variablen | <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von UE und SUE |
| 8* | Datenquellen/ Messmethoden | <p>Im Beobachtungsplan empfohlene Untersuchungen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • körperliche/neurologische Untersuchung • Vitalzeichen • ophthalmologische Untersuchung • Lungenfunktionstests <p>UE wurden mittels nichtdirektiver Befragung des Patienten durch den Arzt oder Spontanbericht durch den Patienten erfasst, ferner wurden klinisch auffällige Laborbefunde oder Ergebnisse sonstiger Tests als UE erfasst.</p> |

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|------------------------|--|
| 9 | Bias | Daten zu möglichen Störgrößen (demographische und andere Patientenmerkmale bei Studienbeginn, Vor- und Begleitmedikationen etc.) wurden routinemäßig erhoben. Mögliche Störgrößen wurden bei der Auswertung der Inzidenzen von UE nicht berücksichtigt. |
| 10 | Studiengröße | Eine formale Fallzahlschätzung wurde nicht durchgeführt. Es wurde die Teilnahme von 5.000 Patienten erwartet. Zum Zeitpunkt des vorzeitigen Abbruchs der Studie waren 63 Patienten aufgenommen und behandelt worden. |
| 11 | Quantitative Variablen | Nicht zutreffend. Quantitative Variablen sind nicht dargestellt. |
| 12 | Statistische Methoden | <p>a) Die statistische Auswertung erfolgte rein deskriptiv mit dem Statistik-Programmpaket SAS® Version 9.2 für Windows.</p> <p>Inzidenzen von UE wurden nach MedDRA-SOC und Preferred Term berichtet.</p> <p>b) Subgruppen und Interaktionen wurden nicht analysiert.</p> <p>c) Fehlende Werte werden nicht ersetzt.</p> <p>d) Die absolute und relative Anzahl von Patienten mit Loss-to-follow-up wurde insgesamt und nach Gründen für die Beendigung der Studie berichtet.</p> <p>e) Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> |
| | Ergebnisse | |
| 13* | Teilnehmer | <p>a) 63 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, erhielten mindestens eine Dosis der Prüfmedikation und wurden analysiert (Safety-Set).</p> <p>59 (93,7 %) der Patienten beendeten die Studie wie geplant.</p> <p>4 (6,3 %) der Patienten brachen die Studie vorzeitig ab</p> <p>b) Abbruchgründe waren (je 1 Patient):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnormale Laborwerte • UE • Lost-to-follow-up • Widerruf der Einwilligung <p>c) Flussdiagramm: nicht relevant</p> |
| 14* | Deskriptive Daten | <p>Anzahl Patienten im Safety-Set, n (%): 63 (100,0)</p> <p>davon weiblich, n (%) 54 (85,7)</p> |

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|----------------------|---|
| | | <p>Alter (Jahre), Mittelwert \pm SD: 44,8 (8,16)</p> <p>Altersgruppen, n (%)</p> <p>18 – 30 Jahre: 3 (4,8)</p> <p>31 – 40 Jahre: 14 (22,2)</p> <p>41 – 55 Jahre: 42 (66,7)</p> <p>56 – 65 Jahre: 4 (6,3)</p> |
| 15* | Ergebnisdaten | <p>UE insgesamt, n (%): 28 (44,4%)</p> <p>SUE insgesamt, n (%): 1 (1,6 %)</p> <p>UE, die zum Studienabbruch führten, n (%):</p> <p>Muskuläre Schwäche: 1 (1,6 %)</p> <p>Keine Todesfälle.</p> <p>Häufigste UE, n (%):</p> <p>Sinusitis: 3 (4,8%)</p> <p>UE von besonderem Interesse, n (%):</p> <p>Infektionen: 4 (6,3)</p> <p>Kardiovaskuläre Toxizitäten: 3 (4,8)</p> <p>Pulmonale Toxizitäten: 1 (1,6)</p> |
| 16 | Hauptergebnisse | <p>a) keine Angaben. Es wurde keine vergleichende Statistik durchgeführt.</p> <p>b) keine Angaben</p> <p>c) keine Angaben</p> |
| 17 | Weitere Auswertungen | Keine weiteren Auswertungen. |
| | Diskussion | |

| Item | Thema | Studieninformation |
|------|------------------------------|--|
| 18 | Hauptergebnisse | Die Ergebnisse dieser Studie stimmten mit den bisherigen klinischen Erfahrungen überein und lassen keine zusätzlichen Risiken für die Sicherheit von Gilenya® unter Praxisbedingungen erkennen. |
| 19 | Einschränkungen | Folgende Einschränkungen sind zu berücksichtigen: <ul style="list-style-type: none"> • einarmige Studie ohne Kontrollgruppe • geringe Patientenzahl durch vorzeitigen Abbruch der Studie |
| 20 | Interpretation | Alle in der Studie D2399E1 berichteten UE waren leicht oder mittelschwer. Das häufigste UE war Sinusitis. Die berichteten UE stimmten mit den bisherigen klinischen Erfahrungen überein und lassen keine zusätzlichen Risiken für die Sicherheit von Gilenya® unter Praxisbedingungen erkennen. |
| 21 | Übertragbarkeit | Die Studienpatienten dieser nicht-interventionellen Studie bilden grundsätzlich die Population der Patienten mit RRMS ab. Die Patienten wurden mit Fingolimod in der zugelassenen Dosierung unter Praxisbedingungen behandelt. Die Ergebnisse der Studie D2399E1 sind somit prinzipiell auf den Versorgungsalltag übertragbar. |
| | Weitere Informationen | |
| 22 | Finanzierung | Sponsor: Novartis |

*Geben Sie diese Informationen jeweils gesondert für Fälle und Kontrollen in Fallkontrollstudien an, und gegebenenfalls für exponierte und nicht-exponierte Gruppen in Kohorten- und Querschnittsstudien

Anmerkung: Jeder Punkt der Checkliste wird in einem Begleitartikel (Explanation and Elaboration) besprochen, der methodologische Hintergründe diskutiert und publizierte Beispiele transparenter Berichterstattung vorstellt. Die STROBE-Checkliste wird am besten zusammen mit diesem Artikel angewandt (frei zugänglich auf den folgenden Webseiten: PLoS Medicine <http://www.plosmedicine.org>, Annals of Internal Medicine <http://www.annals.org> und Epidemiology <http://www.epidem.com>). Zusätzliche Versionen der Checkliste spezifisch für Kohorten-, Fallkontroll- oder Querschnittsstudien sind auf der STROBE-Webseite (<http://www.strobe-statement.org>) auf Englisch verfügbar.

STROBE-Liste aus:

von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE-Initiative. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies]. Internist (Berl). 2008 Jun;49(6):688-93. [Article in German].

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.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Daher wird für alle dargestellten weiteren Untersuchungen von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Auf eine detaillierte Darstellung der Verzerrungsaspekte wird daher verzichtet.

Tabelle 4-225 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRANSFORMS

Studie: TRANSFORMS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|--------------------------|
| Studienbericht inklusive Studienprotokoll (1) | TRANSFORMS (FTY720D2302) |

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der TRANSFORMS-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz, die Gruppenteilung erfolgte verdeckt und zentralisiert durch ein Interactive Voice Response System (IVRS).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten waren verblindet und bekamen entweder einmal täglich Fingolimod 0,5 mg, einmal täglich Fingolimod 1,25 mg oder einmal wöchentlich IFN-beta 1a i. m. 30 µg in einem Double-Dummy Design.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Prüfarzt, Personal am Zentrum, unabhängiger untersuchender Arzt, mit der Verabreichung der ersten Dosis betrautes Personal, Personal beim Sponsor (mit Ausnahme des Drug Supply Managements (DSM), des unabhängigen Statistikers und des unabhängigen Programmierers des DSMB) waren zwischen Randomisierung und Datenbankschluss verblindet.

Um die Verblindung zu gewährleisten, wurden die Patienten angewiesen ihre Injektionsstelle vor jeder geplanten Visite und schubbedingter neurologischer Untersuchung abzudecken (z. B. mit einem Pflaster oder dementsprechender Kleidung um die Injektionsstelle komplett zu verdecken) und unerwünschte Ereignisse (z. B. Einstichstellenreaktion oder grippeähnliche Symptome) nicht mit dem unabhängigen untersuchenden Arzt zu besprechen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Im CSR dargestellte Subgruppenanalysen wurden nicht a-priori im Prüfplan definiert.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, Patienten und Behandler verblindet waren und keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden verzerrenden Punkte vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Die post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen im CSR führen hierbei zu keiner relevant erhöhten Verzerrung.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Mortalität“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitsschübe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Patienten waren angehalten unverzüglich ihren behandelnden Arzt zu kontaktieren, wenn neurologische Symptome auftraten bzw. sich verschlechterten. Zusätzlich wurde der Patient zu jeder planmäßigen Visite nach aufgetretenen Symptomen befragt. Bei aufgetretenen Symptomen war immer der unabhängige beurteilende Arzt, der nicht in die Behandlung des Patienten involviert war, hinzugezogen, welcher die neurologische Prüfung (Bestimmung des EDSS-Wertes) durchführte. Basierend darauf entschied der behandelnde Arzt die Einstufung des Schubs als bestätigt. Alle Schübe wurden im eCRF dokumentiert. Sowohl die Patienten als auch der behandelnde und unabhängige beurteilende Arzt waren bezüglich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Krankheitsschübe“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Behinderungsprogression (EDSS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Behinderungsprogression wurde anhand des EDSS-Wertes eingeschätzt und war definiert als ein Anstieg um einen Punkt zur Baseline, wenn der Baseline-Wert ≤ 5 betrug, bzw. als ein Anstieg um einen halben Punkt zur Baseline, wenn der Baseline-Wert $\geq 5,5$ betrug. Die Einschätzung des EDSS wurde vom unabhängigen beurteilenden Arzt, der nicht in die Behandlung des Patienten involviert war, vorgenommen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Behinderungsprogression“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Schweregrad der Behinderung (MSFC)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die MSFC-Bewertung wurde entweder vom unabhängig beurteilenden Arzt oder von qualifiziertem

Personal, welches nicht in die Behandlung des Patienten involviert war, durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Schweregrad der Behinderung (MSFC)“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde bei jeder Visite durch nicht-direktive Befragung

der Patienten erfasst. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Die Patienten und Behandler waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der EQ-5D besteht aus 2 Komponenten, der Health State Classification und der Visual Analogue Scale. Beide werden vom verblindeten Patienten selbst eingeschätzt. PRIMUS-QoL, PRIMUS-Activities und mFIS werden ebenfalls vom verblindeten Patienten selbst ausgefüllt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Im Studienprotokoll war geplant, den PRIMUS QoL, PRIMUS Activities und mFIS nur in den 8 von 18 Ländern zu erheben, für die eine validierte Fassung in der Landessprache vorlag. Somit wurden für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben. Der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten bei der Auswertung beträgt in den beiden relevanten Subpopulationen jeweils weniger als 20 % und die Behandlungsarme unterscheiden sich im Nichtberücksichtigungsanteil um weniger als 15 Prozentpunkte. Somit ist das ITT-Prinzip bei der Auswertung adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

PRIMUS-QoL, PRIMUS-Activities und mFIS wurden nur in 8 von 18 Ländern (entspricht 121/172 Zentren) erhoben, für die eine validierte Fassung in der Landessprache vorlag.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

PRIMUS-QoL, PRIMUS-Activities und mFIS wurden nicht in allen Patienten erhoben (nur in 8 von 18 Ländern). Somit wurden für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben. Da dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war, ist nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen.