

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

Fingolimod (Gilenya[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

*Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender
Multipler Sklerose, die eine vollständige Vorbehandlung
mit IFN-beta erhalten haben*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.1.1 Fragestellung	15
4.1.2 Datenquellen.....	15
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien.....	16
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen	19
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	19
4.1.5.1 Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben....	20
4.1.5.2 Kardiale Sicherheit	21
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	22
4.2 Methodik	23
4.2.1 Fragestellung	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	25
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	29
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	35
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	36
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	37
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	38
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	41
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	44
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	47
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	49
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	53
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	54
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	55
4.3.1.3.1.1	<Endpunkt xxx> – RCT.....	56
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	57
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	58
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	58
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	58
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	58
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	59
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	62
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern.....	65
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	74
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	74
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	81
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	83
4.3.2.1.3.1	Endpunkt Krankheitsschübe – indirekte Vergleiche aus RCT.....	83
4.3.2.1.3.2	Endpunkt Behinderungsprogression – indirekte Vergleiche aus RCT.....	91
4.3.2.1.3.3	Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT.....	97
4.3.2.1.3.4	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	105
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	105
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	105
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	106
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	107
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	107
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	108
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	108
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	109
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	110
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	115
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern.....	118
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	123
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	123
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	133
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	134

4.3.2.3.3.1	Kardiale Sicherheit – weitere Untersuchungen	134
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	162
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	162
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	164
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	164
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	165
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	166
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	167
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	167
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	167
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	168
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	168
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	169
4.7	Referenzliste.....	171
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		184
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		199
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		204
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		229
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		371
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		469

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien.....	17
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus indirektem Vergleich – RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben.....	20
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien.....	26
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	56
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche	75
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche	77

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche ...	78
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche	82
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	83
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	83
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts <i>Krankheitsschübe</i>	84
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Krankheitsschübe</i> in RCT für indirekte Vergleiche	86
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Jährliche Schubrate</i> aus RCT für indirekte Vergleiche	87
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil schubfreier Patienten</i> aus RCT für indirekte Vergleiche	88
Tabelle 4-30: Meta-Analyse – Endpunkt <i>Jährliche Schubrate</i>	89
Tabelle 4-31: Meta-Analyse – Endpunkt <i>Anteil schubfreier Patienten</i>	89
Tabelle 4-32: Ergebnisse des indirekten Vergleichs – Endpunkt <i>Jährliche Schubrate</i>	90
Tabelle 4-33: Ergebnisse des indirekten Vergleichs – Endpunkt <i>Anteil schubfreier Patienten</i>	90
Tabelle 4-34: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	91
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts <i>Behinderungsprogression</i>	92
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Behinderungsprogression</i> in RCT für indirekte Vergleiche	94
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Behinderungsprogression</i> aus RCT für indirekte Vergleiche	94
Tabelle 4-38: Meta-Analyse – Endpunkt <i>Behinderungsprogression</i>	96
Tabelle 4-39: Ergebnisse des indirekten Vergleichs – Endpunkt <i>Behinderungsprogression</i> ..	97
Tabelle 4-40: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	98
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	98
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT für indirekte Vergleiche	100
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> aus RCT für indirekte Vergleiche	101
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Behandlungsabbrüche aufgrund von UE</i> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	102
Tabelle 4-45: Meta-Analyse – Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i>	103
Tabelle 4-46: Meta-Analyse – Endpunkt <i>Behandlungsabbrüche aufgrund von UE</i>	103
Tabelle 4-47: Ergebnisse des indirekten Vergleichs – Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i>	104

Tabelle 4-48: Ergebnisse des indirekten Vergleichs – Endpunkt <i>Behandlungsabbrüche aufgrund von UE</i>	104
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	106
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	107
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	107
Tabelle 4-52: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen	109
Tabelle 4-53: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-54: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-55: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-56: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-57: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-58: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-60: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts <i>Kardiale Sicherheit</i> – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt <i>Kardiale Ereignisse</i> in weiteren Untersuchungen.....	140
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale UE</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301 (FREEDOMS).....	142
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale Ereignisse während der sechsstündigen Überwachung nach Erstgabe</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301 (FREEDOMS).....	143
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301 (FREEDOMS)	143
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale UE</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301E1	144

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt <i>kardiale Ereignisse während der sechsstündigen Überwachung nach Erstgabe</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301E1	145
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301E1	145
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale UE</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2302 (TRANSFORMS)	146
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale Ereignisse während der sechsstündigen Überwachung nach Erstgabe</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2302 (TRANSFORMS)	147
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2302 (TRANSFORMS).....	148
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale UE</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2302E1	149
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale UE</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309 (FREEDOMS II)	150
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale Ereignisse während der sechsstündigen Überwachung nach Erstgabe</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309 (FREEDOMS II)	151
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309 (FREEDOMS II).....	152
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale UE</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309E1	152
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale Ereignisse während der sechsstündigen Überwachung nach Erstgabe</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309E1	153
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309E1	153
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale Ereignisse während der Überwachungsphase nach der ersten Gabe</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gepoolte Auswertung.....	154
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gepoolte Auswertung	155
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale UE</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2316 (FIRST)	155
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale UE nach der ersten bzw. zweiten Gabe</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2316 (FIRST)	157

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale UE</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720DDE17 (START)	158
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale Ereignisse während der sechstündigen Überwachung nach Erstgabe</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720DDE17 (START)	159
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720DDE17 (START).....	159
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale UE</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720DDE02 (PANGAEA).....	160
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale UE</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2399E1	161
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale UE</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheit) – Studie: CFTY720D2325	161
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Kardiale Ereignisse während der sechstündigen Überwachung nach Erstgabe</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheit) – Studie: CFTY720D2325	162
Tabelle 4-90: Zusammenfassung der Ergebnisse aus indirektem Vergleich – RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben.....	163
Tabelle 4-91: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte – Patienten mit IFN-beta ≥ 1 Jahr	166
Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	166
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2302 TRANSFORMS (CONSORT).....	372
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2301 FREEDOMS (CONSORT)	384
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2309 FREEDOMS II (CONSORT).....	395
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CONFIRM (CONSORT).....	408
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2301E1 (STROBE-Statement).....	419
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2302E1 (STROBE-Statement).....	426
Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2309E1 (STROBE-Statement).....	433
Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2316 – FIRST (STROBE-Statement).....	441
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720DDE17 – START (STROBE-Statement).....	447

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720DDE02 – PANGAEA (STROBE-Statement)	452
Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2399E1 (STROBE-Statement).....	457
Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2325 (STROBE-Statement).....	463
Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRANSFORMS	470
Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FREEDOMS.....	476
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FREEDOMS II.....	482
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CONFIRM.....	488

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fingolimod).....	47
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fingolimod).....	64
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Glatirameracetat).....	65
Abbildung 6: Meta-Analyse – Endpunkt <i>Jährliche Schubrate</i>	89
Abbildung 7: Meta-Analyse – Endpunkt <i>Anteil schubfreier Patienten</i>	89
Abbildung 8: Meta-Analyse – Endpunkt <i>Behinderungsprogression</i>	96
Abbildung 9: Meta-Analyse – Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i>	103
Abbildung 10: Meta-Analyse – Endpunkt <i>Behandlungsabbrüche aufgrund von UE</i>	103
Abbildung 11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Abbildung 12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fingolimod).....	117

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Analysis of Covariance [Kovarianzanalyse]
ARR	Annualized Relapse Rate [Jährliche Schubrate]
AST	Aspartat-Aminotransferase
AV	atrioventrikulär
bpm	Beats per Minute [Herzschläge pro Minute]
CGI	Clinical-Global-Impression
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use [Ausschuss für Humanarzneimittel]
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials (<i>Bogen zur Beurteilung von klinischen Studien</i>)
CRF	Case Report Form (<i>Prüfbogen in der klinischen Forschung</i>)
CSR	Clinical Study Report [Studienbericht]
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMT	Disease-Modifying Therapy [Krankheitsmodifizierende Therapie]
DSL	DerSimonian-Laird
eCRF	Electronic Case Report Form (<i>Prüfbogen in der klinischen Forschung in elektronischer Form</i>)
EDSS	Expanded Disability Status Scale [Skala zur Einstufung des Schweregrads der Behinderung bei Multiple-Sklerose-Patienten]
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency [Europäische Arzneimittelagentur]
EQ-5D	EQ-5D Gesundheitsfragebogen (5 Dimensionen)
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration (<i>US-Arzneimittelbehörde</i>)
FS	Funktionelles System (<i>Bestandteil des EDSS</i>)
GA	Glatirameracetat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HRCT	High Resolution Computed Tomography [hochauflösende Computertomographie]

Abkürzung	Bedeutung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IFN-beta	Interferon-beta
i.m.	intramuskulär
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
i.v.	intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LPLV	Last Patient Last Visit
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
msec	Millisekunden
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite (<i>Leistungstest zur Beurteilung des Schweregrades der Behinderungen bei Multiple-Sklerose-Patienten</i>)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Fallzahl
n. d.	nicht definiert
n. e.	not estimable [nicht schätzbar]
NHPT	Nine-Hole Peg Test (<i>Bestandteil des MSFC</i>)
n. z.	nicht zutreffend
NYHA	New York Heart Association
PASAT-3	Paced Auditory Serial Addition Test 3 (<i>Bestandteil des MSFC</i>)
PRIMUS	Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis [Fragebogen zur Erfassung der Leistungsfähigkeit im Alltag und der Lebensqualität von Multiple-Sklerose-Patienten]
QoL	Quality of Life [Lebensqualität]
RCT	Randomized Controlled Trial [randomisierte kontrollierte Studie]
RR	Relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose]
s.c.	subkutan
SD	Standard Deviation [Standardabweichung]
SE	Standard Error [Standardfehler]
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standard MedDRA Query [Standardabfrage nach MedDRA-Kodierung]
SOC	System Organ Class [Systemorganklasse]
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [Bogen zur Bewertung von Beobachtungsstudien]
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design [Bogen zur Bewertung von nicht-randomisierten Studien]
UE	Unerwünschte Ereignisse
U-FIS	Unidimensional Fatigue Impact Scale
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization [Weltgesundheitsorganisation]
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

4.1.1 Fragestellung

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

Der medizinische Nutzen von Fingolimod bei erwachsenen Patienten mit RRMS wurde in zwei placebokontrollierten klinischen Prüfungen und einer aktiv-kontrollierten (IFN-beta 1a i.m.) Studie belegt.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Fingolimod (Gilenya®) wurde gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet für die Population von erwachsenen Patienten mit hochaktiver RRMS durchgeführt, wobei nur die folgenden für dieses Dossier relevanten Subpopulationen betrachtet wurden:

Subpopulation der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz vollständiger Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta.

Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus mit IFN-beta 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 neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine 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.

Bei RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Glatirameracetat bestimmt (1). Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese zu bewertende Subpopulation ist Glatirameracetat, 1x täglich. Der Vergleich wurde indirekt durchgeführt, da die TRANSFORMS-Studie nur Vergleichsdaten zu IFN-beta 1a i.m. 30 µg, 1x wöchentlich liefert.

4.1.2 Datenquellen

Direkte Evidenz gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Glatirameracetat lag für die Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, nicht vor. Ein RCT hierzu wurde geplant. Der Antrag auf Durchführung wurde von der zuständigen Ethikkommission jedoch

nicht positiv votiert. Als Begründung wurde angeführt, dass Glatirameracetat und IFN-beta milden und moderaten Verlaufsformen der RRMS vorbehalten seien. Die Zielpopulation allerdings bestehe aus Patienten mit hochaktivem Krankheitsverlauf. Der Kontrollgruppe werde damit eine erprobte und indizierte Therapie vorenthalten (2). Neue direkte Evidenz für diese Subpopulation kann daher nicht vorliegen. Für den indirekten Vergleich in der Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, werden zwei placebo-kontrollierte Studien (RCT, Evidenzstufe Ib) des pharmazeutischen Unternehmers zu Fingolimod herangezogen: **CFTY720D2301 (FREEDOMS)** und **CFTY720D2309 (FREEDOMS II)**. Über eine bibliografische Literaturrecherche wurde für den indirekten Vergleich eine placebo-kontrollierte Studie Dritter zu Glatirameracetat identifiziert (**CONFIRM**). Zur Studie **CONFIRM** liegt nur eine Publikation vor. Eine Anfrage zur Übermittlung der Datensätze zur Studie wurde negativ beantwortet (3). Weitere für den indirekten Vergleich relevante Studien zu Fingolimod oder Glatirameracetat wurden nicht gefunden.

Eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, <http://apps.who.int/trialsearch/> sowie www.pharmnet-bund.de) ergab die bereits in der bibliografischen Suche identifizierten Studien.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Direkter Vergleich		
Merkmal	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit RRMS gemäß Zulassung, insbesondere solche, die einer der folgenden Subpopulationen zugehören: Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta (≥ 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	Glatirameracetat	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.
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.

Indirekter Vergleich		
Merkmal	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit RRMS gemäß Zulassung, insbesondere solche, die einer der folgenden Subpopulationen zugehören: Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta (≥ 1 Jahr).	Andere Population, insbesondere Patienten < 18 Jahre. Unvorbehandelte Patienten.
Intervention	Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich Glatirameracetat, 1x täglich	Andere Intervention
Vergleichstherapie	Nicht spezifiziert	Nicht spezifiziert
Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (Krankheitsschübe, Progression der Behinderung, Krankheitsaktivität) • Unerwünschte Ereignisse (z. B. UE gesamt; SUE gesamt; Abbruch wegen UE) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität 	Ausschließlich andere als die genannten patientenrelevanten Endpunkte (z. B. MRT-Parameter, Kognition, Depressive Symptome)
Studientyp	Bestmögliche Evidenz: RCT (Evidenzstufe Ib), systematische Übersichtsarbeiten aus RCT (Evidenzstufe Ia) und Meta-Analysen (veröffentlicht 2014). Subgruppen-Analysen aus RCT nach Vorbehandlung.	Nicht-vergleichende Studien, systematische Übersichtsarbeiten aus RCT (Evidenzstufe Ia) und Meta-Analysen (veröffentlicht vor 2014). Andere Subgruppen-Analysen als die genannten.
Studiendauer	12 Monate und länger	Kürzer als 12 Monate
Publikationstyp	Studienbericht oder Vollpublikation.	Andere als die genannten Publikationstypen (kein Studienbericht oder Vollpublikation).

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studien 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 der 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-C).

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.

Für die relevanten Studien wurden folgende Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt, soweit diese Informationen verfügbar waren: 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.

Im indirekten Vergleich zur Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, war aufgrund der in der Publikation zur **CONFIRM**-Studie eingeschränkten Datenverfügbarkeit nur eine Darstellung folgender patientenrelevanter Endpunkte möglich: Krankheitsschübe, Progression der Behinderung, unerwünschte Ereignisse.

Eine Darstellung von Subgruppenanalysen im indirekten Vergleich war aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit zur **CONFIRM**-Studie nicht möglich.

Es waren Meta-Analysen zur Durchführung des indirekten Vergleichs von Fingolimod mit der für das Dossier gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie GA notwendig.

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In die Nutzenbewertung geht ein indirekter Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens in der Subpopulation der Patienten ein, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben. Darin wurden drei placebo-kontrollierte RCT (Evidenzstufe Ib) eingeschlossen. Die Studien **FREEDOMS** sowie **FREEDOMS II** vergleichen Fingolimod mit Placebo. Die Studie **CONFIRM** liefert einen Vergleich von Glatirameracetat mit Placebo. Der gemeinsame Brückenkomparator Placebo erlaubt den indirekten Vergleich von

Fingolimod mit Glatirameracetat. Zur Studie lag nur eine Publikation vor. Eine Anfrage zur Übermittlung der Datensätze zur Studie wurde negativ beantwortet (3). Zwar war also aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit nur eine Auswertung auf Basis der Studienpopulationen ohne Einschränkung auf die betrachtete Subpopulation möglich. Die Studienpopulationen sind aber gemäß der Auswertungen zur **FREEDOMS-** und **FREEDOMS-II-**Studie in ihren Charakteristika mit der relevanten Subpopulation vergleichbar. Der indirekte Vergleich erlaubt also aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, des Vergleichsarms, der im Anwendungsgebiet patientenrelevanten erhobenen Endpunkte und der Studiendauer eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in der relevanten Subpopulationen der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben.

Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft des indirekten Vergleichs ist somit insgesamt hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in der relevanten Subpopulation der Patienten mit vollständiger Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta geeignet.

4.1.5.1 Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben

Für die relevante Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, wurde ein indirekter Vergleich von Fingolimod mit Glatirameracetat durchgeführt.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs stellen sich wie folgt dar:

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus indirektem Vergleich – RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben

Endpunkte zu Monat 24	Fingolimod 0,5 mg vs. Glatirameracetat	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Krankheitsschübe		
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	Rate Ratio = 0,68 [0,54; 0,86]	0,001
• Anteil schubfreier Patienten	RR = 1,25 [1,06; 1,48]	0,008
Behinderungsprogression (EDSS)		
• Anteil an Patienten mit Behinderungsprogression	RR = 0,86 [0,59; 1,26]	0,447

Endpunkte zu Monat 24	Fingolimod 0,5 mg vs. Glatirameracetat	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse		
• Anteil an Patienten mit SUE	RR = 1,20 [0,71; 2,02]	0,501
• Anteil an Patienten mit Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE	RR = 1,41 [0,69; 2,90]	0,350

Eine Überlegenheit von Fingolimod gegenüber Glatirameracetat zeigte sich im folgenden Endpunkt:

- **Krankheitsschübe:**
Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter Glatirameracetat (Rate Ratio = 0,68; $p < 0,001$). Der Anteil schubfreier Patienten zu Monat 24 war unter Fingolimod um 25 % höher (RR = 1,25; $p = 0,008$).

Eine Analyse insbesondere auch auf Ebene einzelner bedeutsamer unerwünschter Ereignisse war aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht möglich.

4.1.5.2 Kardiale Sicherheit

Supportiv werden in Abschnitt 4.3.2.3 weitere Ergebnisse zur kardiovaskulären Sicherheit von Fingolimod 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. März 2012 (4) durch den G-BA gefordert wurde. Sie 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.

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, bestehen ein medizinischer Nutzen und ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat.

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten Krankheitsschüben und des Anteils schubfreier Patienten zu Monat 24 signifikant überlegen.

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 der nachfolgend beschriebenen Subpopulation einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für Fingolimod (Gilenya®) 0,5 mg, 1x täglich im Vergleich zu Glatirameracetat bezüglich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität inklusive unerwünschter Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität)?

Der medizinische Nutzen von Fingolimod bei erwachsenen Patienten mit RRMS wurde in placebokontrollierten und einer aktivkontrollierten klinischen Prüfung 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 durchgeführt, wobei nur die folgenden für dieses Dossier relevanten Subpopulationen betrachtet wurden:

1. Subpopulation der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben.

Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus mit IFN-beta 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 neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine 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.

Intervention und Vergleichstherapie:

Im Anwendungsgebiet wird Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich bei oraler Gabe bewertet.

Bei RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie IFN-beta 1a oder 1b oder Glatirameracetat bestimmt (die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie) (1). Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, ist demnach Glatirameracetat. Der Vergleich wurde indirekt durchgeführt, da die **TRANSFORMS**-Studie nur Vergleichsdaten zu IFN-beta 1a i.m. 30 μ g, 1x wöchentlich liefert.

Endpunkte:

Die Bewertung erfolgte bezüglich folgender im Anwendungsgebiet patientenrelevanter Endpunkte:

Endpunkt	Im Dossier dargestellt
	≥ 1 Jahr IFN-beta
Mortalität	
• Todesfälle insgesamt	nein ^a
Morbidität	
• Krankheitsschübe	ja
• Behinderungsprogression (EDSS)	ja
• Schweregrad der Behinderung (MSFC)	nein ^a
• Fatigue (U-FIS)	nein ^a
• Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score)	nein ^a
• Unerwünschte Ereignisse	ja

Endpunkt	Im Dossier dargestellt
	≥ 1 Jahr IFN-beta
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• EQ-5D	nein ^a
• PRIMUS-QoL	nein ^a

a: Die Datenlage für den indirekten Vergleich war eingeschränkt, da für eine der eingeschlossenen Studien (**CONFIRM**) nur eine Publikation verfügbar war. Es wurden in der Publikation nicht alle der hier aufgeführten Endpunkte berichtet. Eine Darstellung im Dossier war daher für den indirekten Vergleich zur Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, nicht möglich.

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung sollte die bestmögliche Evidenz (Meta-Analysen, Evidenzstufe 1a oder RCT, Evidenzstufe Ib) herangezogen werden. Da keine direkt-vergleichenden Studien identifiziert werden konnten, wurde auf einen indirekten Vergleich zurückgegriffen.

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.

Die Studien wurden nach folgenden Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen. Es erfolgte zunächst eine Recherche nach RCT.

Da keine relevanten RCT identifiziert werden konnten, wurde nach Studien gesucht, die einen indirekten Vergleich ermöglichen:

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Direkter Vergleich		
Merkmal	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit RRMS gemäß Zulassung, insbesondere solche, die einer der folgenden Subpopulationen zugehören: Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta (≥ 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	Glatirameracetat	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.
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.

Indirekter Vergleich		
Merkmal	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit RRMS gemäß Zulassung, insbesondere solche, die einer der folgenden Subpopulationen zugehören: Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta (≥ 1 Jahr).	Andere Population, insbesondere Patienten < 18 Jahre. Unvorbehandelte Patienten.
Intervention	Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich Glatirameracetat, 1x täglich	Andere Intervention
Vergleichstherapie	Nicht spezifiziert	Nicht spezifiziert
Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (Krankheitsschübe, Progression der Behinderung, Krankheitsaktivität) • Unerwünschte Ereignisse (z. B. UE gesamt; SUE gesamt; Abbruch wegen UE) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität 	Ausschließlich andere als die genannten patientenrelevanten Endpunkte (z. B. MRT-Parameter, Kognition, Depressive Symptome)
Studientyp	Bestmögliche Evidenz: RCT (Evidenzstufe Ib), systematische Übersichtsarbeiten aus RCT (Evidenzstufe Ia) und Meta-Analysen (veröffentlicht 2014). Subgruppen-Analysen aus RCT nach Vorbehandlung.	Nicht-vergleichende Studien, systematische Übersichtsarbeiten aus RCT (Evidenzstufe Ia) und Meta-Analysen (veröffentlicht vor 2014). Andere Subgruppen-Analysen als die genannten.
Studiendauer	12 Monate und länger	Kürzer als 12 Monate
Publikationstyp	Studienbericht oder Vollpublikation.	Andere als die genannten Publikationstypen (kein Studienbericht oder Vollpublikation).

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Eine bibliografische Literaturrecherche 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 16. Januar 2015 vollständig durchsucht. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A 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-B zu dokumentieren.

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

Die 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-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die 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 Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

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 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 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und

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

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-E.

Nicht-interventionelle Studien werden im Rahmen dieses Dossiers nur supportiv dargestellt und dienen nicht der Nutzenbewertung.

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)

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.

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. Zur folgenden Subpopulation werden Ergebnisse dargestellt:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben.

Die Subpopulationen werden durch folgende Patientenmerkmale zu Studienbeginn charakterisiert und im Dossier beschrieben, sofern diese Informationen vorlagen:

- 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 (5). Im Speziellen sind Mortalität, Morbidität (inklusive der unerwünschten Ereignisse) und gesundheitsbezogene Lebensqualität patientenrelevante Zielgrößen.

Im indirekten Vergleich zur Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, war aufgrund der in der Publikation zur **CONFIRM**-Studie eingeschränkten Datenverfügbarkeit nur eine Darstellung folgender patientenrelevanter Endpunkte möglich: Krankheitsschübe, Progression der Behinderung, unerwünschte Ereignisse. 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 bildet das Überleben des Patienten ab und ist somit patientenrelevant.

Morbidität (Beschwerden und Komplikationen)

- Krankheitsschübe, Progression der Behinderung: Eine Verminderung der Zahl der Krankheitsschübe und Verzögerung der Progression 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 (6).
- 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 (5). Die Inzidenz von SUE, UE, die zum Behandlungs- oder Studienabbruch führten bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Intervention und der Vergleichstherapie ab und sind somit patientenrelevant.

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

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

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

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.

Für die Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, waren Meta-Analysen zur Durchführung des indirekten Vergleichs von Fingolimod mit der für das Dossier gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat notwendig. Dafür wurde prinzipiell auf die Ergebnisse der ITT-Analyse zurückgegriffen, sofern diese vorlagen. Pro Endpunkt wurden die Ergebnisse (Effektschätzer inklusive 95 %-KI) mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Die Analysen erfolgten auf Basis von Modellen mit festen und zufälligen Effekten. Als Effektschätzer wurden das Rate Ratio für die Analyse jährlicher Raten bzw. das Relative Risiko (RR) für die Analyse von Anteilswerten verwendet. Lagen die für die Meta-Analyse notwendigen Schätzer nicht vor, dann wurden diese wenn möglich eigenständig aus den vorliegenden Informationen berechnet oder näherungsweise bestimmt. Heterogenität wurde mittels des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität eingeschätzt. Die Meta-Analysen wurden mit der Software RevMan Version 5.2 durchgeführt.

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

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.

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.

Die Robustheit der Ergebnisse der für den indirekten Vergleich benötigten Meta-Analysen wurde durch Verwendung von Modellen mit festen und zufälligen Effekten geprüft. Angaben zu Sensitivitätsanalysen zum indirekten Vergleich finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.

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-Regressionsanalysen 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.

Eine Darstellung von Subgruppenanalysen im indirekten Vergleich war aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit zur **CONFIRM**-Studie nicht möglich.

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. Boukhemair, 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.*
- *Genau 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.*

Für die Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, wurden keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Fingolimod und der für das Dossier gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat identifiziert.

Daher waren Vergleiche nur indirekt zu führen. Dazu wurden adjustierte indirekte Vergleiche nach der von Bucher et al. beschriebenen Methodik durchgeführt (7). Als Brückenkomparator wurde Placebo gewählt, welches in allen für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien als Vergleichstherapie eingesetzt wurde. Studien, über die sich ein indirekter Vergleich über einen anderen Brückenkomparator als Placebo realisieren ließe, konnten über eine systematische Literaturrecherche nicht identifiziert werden.

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden anhand der Eigenschaften der Patientenpopulationen (Alter, Geschlecht, Krankheitsgeschichte, Vorbehandlung) und des Studiendesigns auf ihre Eignung für den indirekten Vergleich geprüft.

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.

Lagen mehrere gleichartige Studien für den indirekten Vergleich vor, so wurden diese zunächst metaanalytisch zusammengefasst und deren Homogenität über entsprechende Kennzahlen eingeschätzt. Details dazu sind Abschnitt 4.2.5.3 zu entnehmen. Studienergebnisse wurden unabhängig von der statistischen Signifikanz und dem Ausmaß der Heterogenität zu einem Gesamtschätzer zusammengefasst und für den indirekten Vergleich herangezogen. Ist von einer Heterogenität der Ergebnisse auszugehen ($I^2 \geq 50\%$), wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dazu wurde der indirekte Vergleich ohne metaanalytische Zusammenfassung der Studien wiederholt, d. h. es wurden weitere indirekte Vergleiche durchgeführt, die ausschließlich jeweils eine der Studien enthielten. Deren Ergebnisse wurden zur Prüfung der Robustheit des indirekten Vergleichs basierend auf dem Gesamtschätzer nach Metaanalyse herangezogen.

Da direkte Vergleichsstudien zwischen Fingolimod und Glatirameracetat nicht vorliegen, können zum einen Ergebnisse direkter und indirekter Vergleiche nicht kombiniert werden. Zum anderen sind Konsistenzprüfungen zwischen Ergebnissen von direkten und indirekten Vergleichen nicht möglich.

Für den indirekten Vergleich können nur die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation verwendet werden. Ergebnisse für die Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, können den Studien, welche Fingolimod mit Placebo vergleichen, nicht entnommen werden, da der Anteil der entsprechenden Patienten keine ausreichende Basis für Analysen auf Ebene der Subpopulation liefert. Für die Studie, die Glatirameracetat mit Placebo vergleicht, kann nur die zur Verfügung stehende Publikation herangezogen werden, der keine Aussagen zur Vorbehandlungsdauer zu entnehmen sind. Studiendaten zur Generierung der benötigten Analysen konnten nicht beschafft werden. Eine Anfrage zur Übermittlung der Datensätze zur Studie wurde negativ beantwortet (3). Um trotzdem der Fragestellung so nah wie möglich zu kommen, wurden für den indirekten Vergleich nur Studien berücksichtigt, die vorbehandelte Patienten berücksichtigten. Studien, bei denen erkennbar war, dass sie nur unbehandelte Patienten eingeschlossen hatten, wurden bereits im Rahmen der Literaturrecherche ausgeschlossen.

Die indirekten Vergleiche wurden mit Microsoft Excel[®] 2013 durchgeführt.

Eine detaillierte Darstellung der Methodik kann dem Bericht zum indirekten Vergleich entnommen werden (8).

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

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie ^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	6 Monate	Fingolimod 1,25 mg Fingolimod 5 mg Placebo
CFTY720D2201E1	ja	ja	abgeschlossen	bis Marktein- führung	Fingolimod 1,25 mg Fingolimod 5 mg ^b
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	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 i.m.
CFTY720D2312	nein	ja	laufend	12 Monate	Fingolimod 0,25 mg Fingolimod 0,5 mg Glatirameracetat 20 mg
CFTY720D2320	nein	ja	abgeschlossen	3 Monate	Fingolimod 0,5 mg Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie ^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	abgeschlossen	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	abgeschlossen	6 Monate	Fingolimod 0,5 mg IFN-beta 1a IFN-beta 1b GA
CFTY720DRU01	nein	ja	abgeschlossen	6 Monate	Fingolimod 0,5 mg IFN-beta 1a 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)
CFTY720DUS26T	nein	nein	laufend	12 Wochen	Fingolimod 0,5 mg mit Cognitive Remediation Fingolimod 0,5 mg ohne Cognitive Remediation
<p>a: Entsprechend den Angaben in der Verfahrensordnung wurden alle Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, als Zulassungsstudie gekennzeichnet.</p> <p>b: Im Lauf der Studie wurden ab Mai 2005 zunächst alle Patienten auf Fingolimod 1,25 mg und schließlich von November 2009 an alle Patienten auf Fingolimod 0,5 mg umgestellt.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4–4 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 30. Januar 2015 ab.

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

Tabelle 4-5: 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
CFTY720D1201E1	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2201	Andere Intervention (untersucht nicht die zugelassene Dosierung)
CFTY720D2201E1	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2301	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2301E1	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2302	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2302E1	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2309	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2309E1	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2311	Andere Population (Kinder mit MS)
CFTY720D2312	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CFTY720D2320	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2324	Andere Vergleichstherapie
CFTY720DDE07	Andere Vergleichstherapie
CFTY720DIT01	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CFTY720DIT02	Studiendauer kürzer als 12 Monate
CFTY720DRU01	Studiendauer kürzer als 12 Monate
CFTY720DUS01	Studiendauer kürzer als 12 Monate
CFTY720DUS09	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CFTY720DUS26T	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-C.

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

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

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

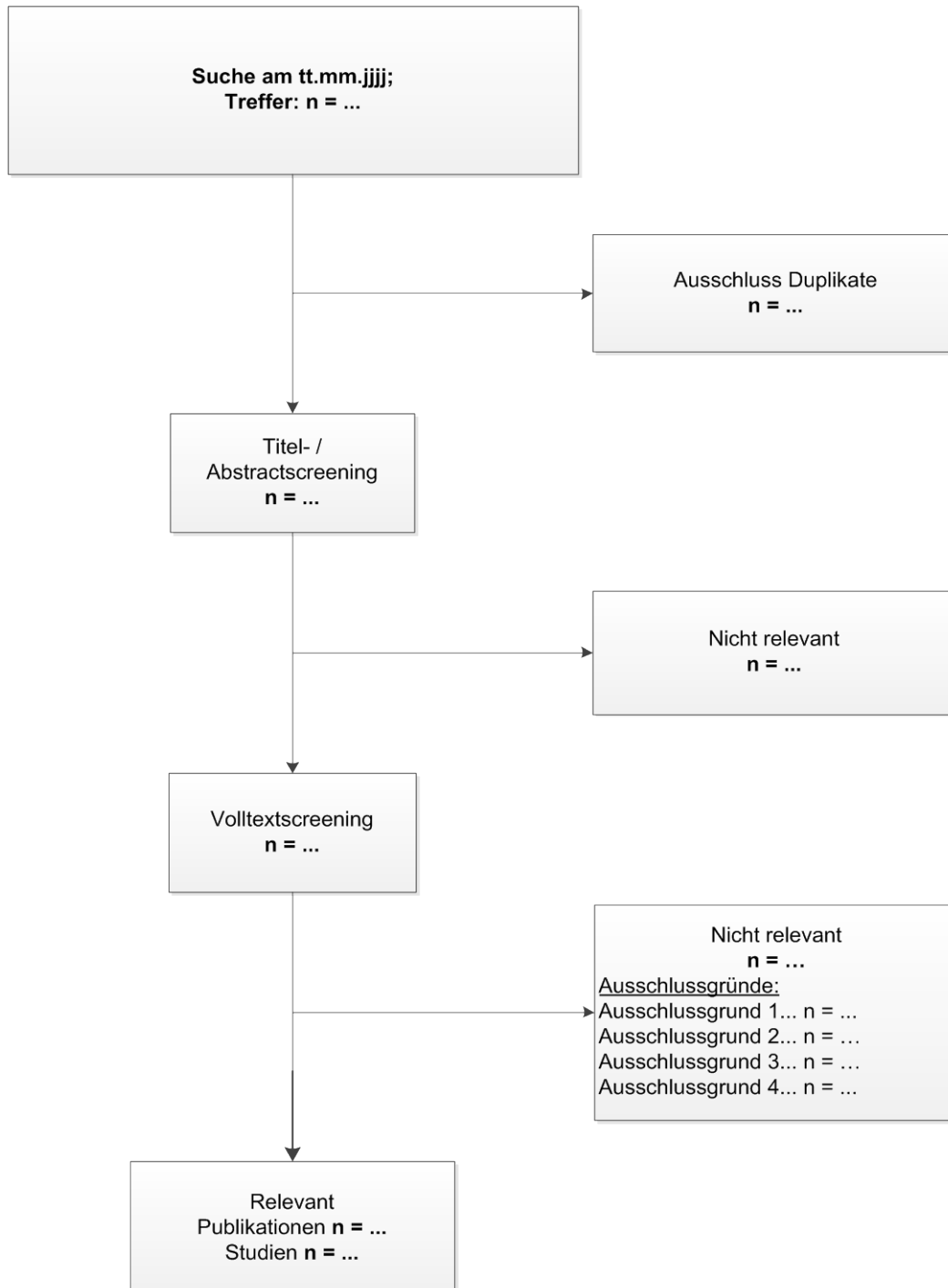


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

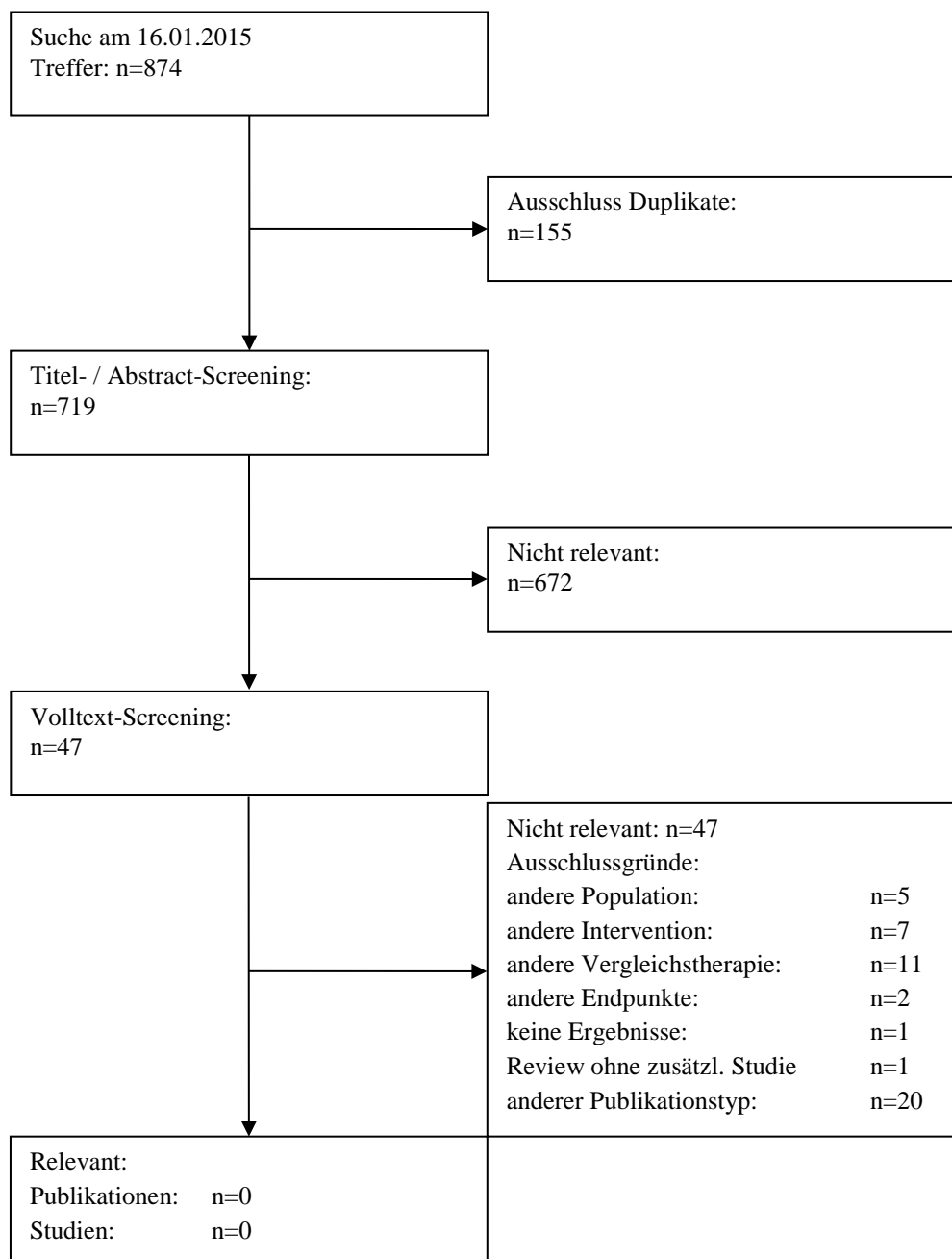


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fingolimod)

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 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-6: 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)
CFTY720D2312 (Low Dose)	Clinicaltrials: [NCT01633112] (9) ICTRP: [NCT01633112] (10)	ja	nein	laufend
CFTY720DUS09	Clinicaltrials: [NCT01623596] (11) ICTRP: [NCT01623596] (12)	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 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Studienstatus zum 14. Januar 2015 ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-7: 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])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
keine						

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

Für die relevante Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, konnte kein abgeschlossener RCT gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Glatirameracetat identifiziert werden. Die Studien CFTY720D2312 und CFTY720DUS09 erlauben einen Vergleich mit Glatirameracetat. Da Fingolimod in den USA als Erstlinientherapie zugelassen ist, sind Studien mit diesem Vergleichsarm dort durchführbar. Aus diesen beiden laufenden Studien sind jedoch noch keine Ergebnisse verfügbar. Daher wird ein indirekter Vergleich durchgeführt (s. Abschnitt 4.3.2.1).

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Nicht zutreffend.

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Nicht zutreffend.

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
<Studie 1>				
<Gruppe 1>				
<Gruppe 2>				

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-11: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

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 <Endpunkt xxx> – RCT

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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 4–16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie ^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	6 Monate	Fingolimod 1,25 mg Fingolimod 5 mg Placebo
CFTY720D2201E1	ja	ja	abgeschlossen	bis Marktein- führung	Fingolimod 1,25 mg Fingolimod 5 mg ^b
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

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie ^a (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
CFTY720D2302	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 i.m.
CFTY720D2312	nein	ja	laufend	12 Monate	Fingolimod 0,25 mg Fingolimod 0,5 mg Glatirameracetat 20 mg
CFTY720D2320	nein	ja	abgeschlossen	3 Monate	Fingolimod 0,5 mg Placebo
CFTY720D2324	nein	ja	abgebrochen	24 Wochen	verschiedene Auswaschregime bei Umstellung von Natalizumab auf Fingolimod
CFTY720DDE07	nein	ja	abgeschlossen	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	abgeschlossen	6 Monate	Fingolimod 0,5 mg IFN-beta 1a IFN-beta 1b GA
CFTY720DRU01	nein	ja	abgeschlossen	6 Monate	Fingolimod 0,5 mg IFN-beta 1a 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,

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie ^a (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					Avonex, Copaxone)
CFTY720DUS26T	nein	nein	laufend	12 Wochen	Fingolimod 0,5 mg mit Cognitive Remediation Fingolimod 0,5 mg ohne Cognitive Remediation
<p>a: Entsprechend den Angaben in der Verfahrensordnung wurden alle Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, als Zulassungsstudie gekennzeichnet.</p> <p>b: Im Lauf der Studie wurden ab Mai 2005 zunächst alle Patienten auf Fingolimod 1,25 mg und schließlich von November 2009 an alle Patienten auf Fingolimod 0,5 mg umgestellt.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4–16 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 30. Januar 2015 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4–16 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: 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
CFTY720D1201E1	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2201	Andere Intervention (untersucht nicht die zugelassene Dosierung)
CFTY720D2201E1	Andere/Keine Vergleichstherapie
CFTY720D2301E1	Andere/Keine Vergleichstherapie
CFTY720D2302E1	Andere/Keine Vergleichstherapie
CFTY720D2309E1	Andere/Keine Vergleichstherapie
CFTY720D2311	Andere Population (Kinder mit MS)
CFTY720D2312	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CFTY720D2320	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2324	Andere Vergleichstherapie
CFTY720DDE07	Andere Vergleichstherapie.
CFTY720DIT01	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CFTY720DIT02	Studiendauer kürzer als 12 Monate
CFTY720DRU01	Studiendauer kürzer als 12 Monate
CFTY720DUS01	Studiendauer kürzer als 12 Monate
CFTY720DUS09	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CFTY720DUS26T	Laufende Studie ohne Ergebnisse

4.3.2.1.1.2 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-A.

[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.

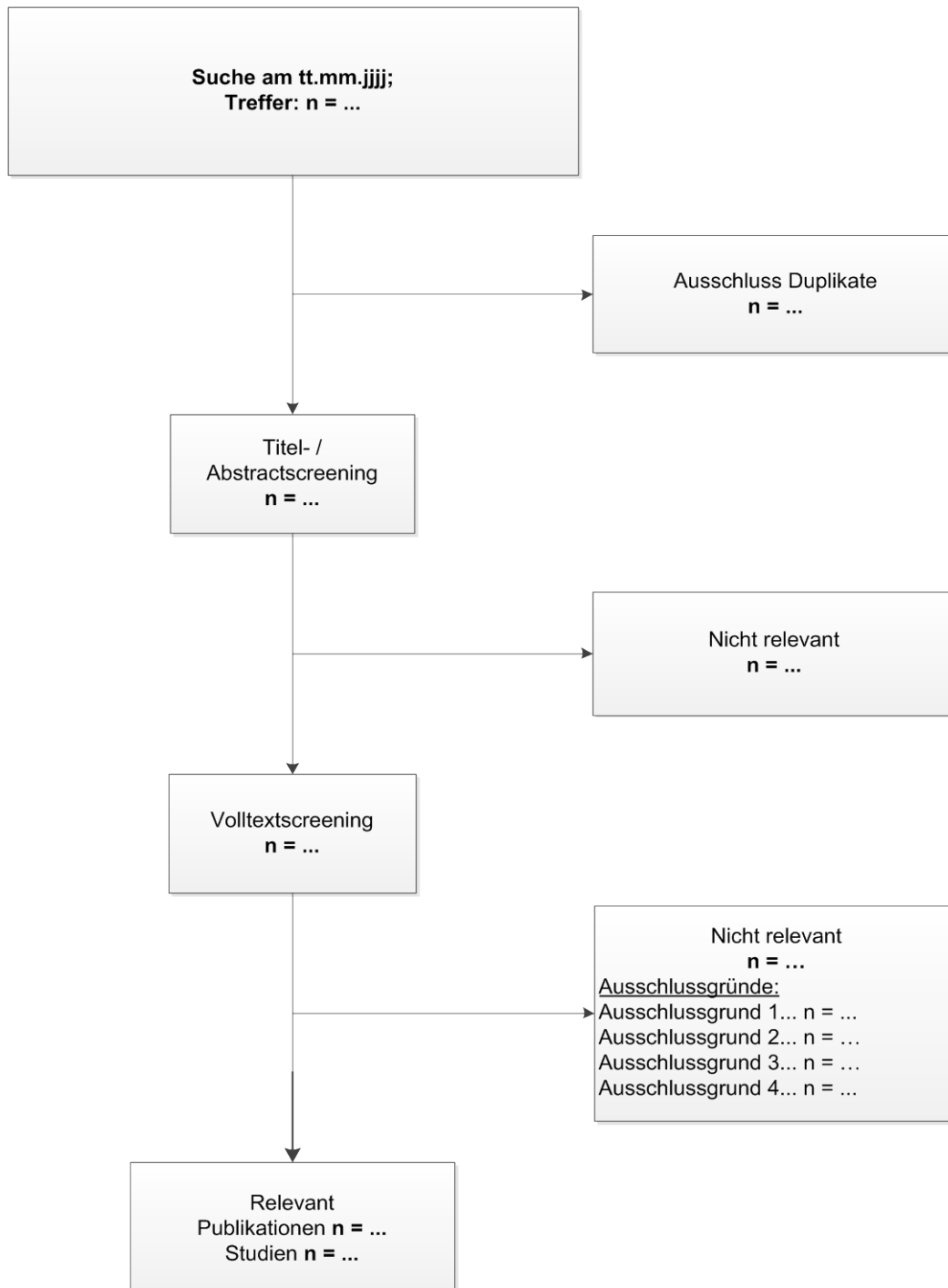


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

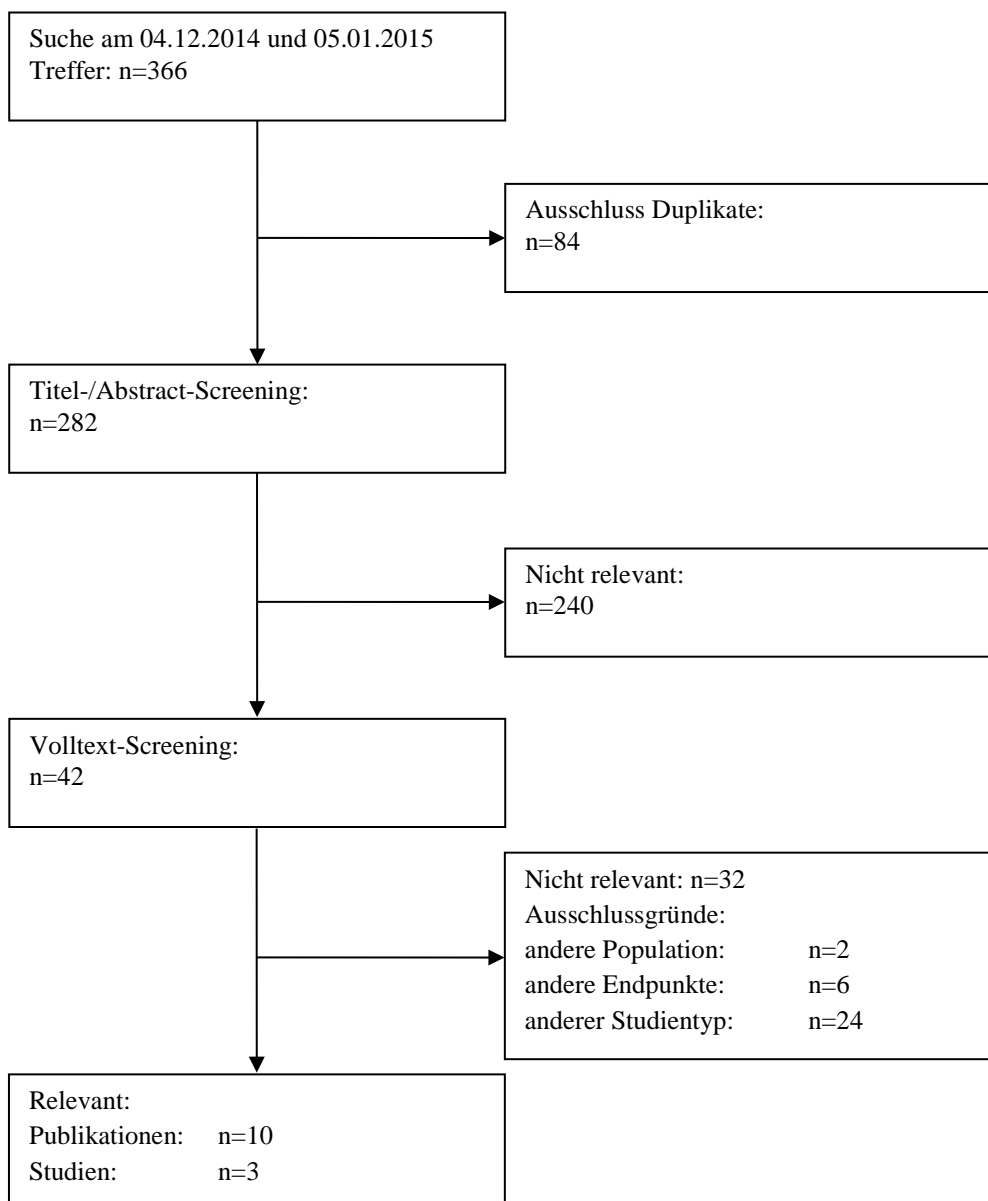


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fingolimod)

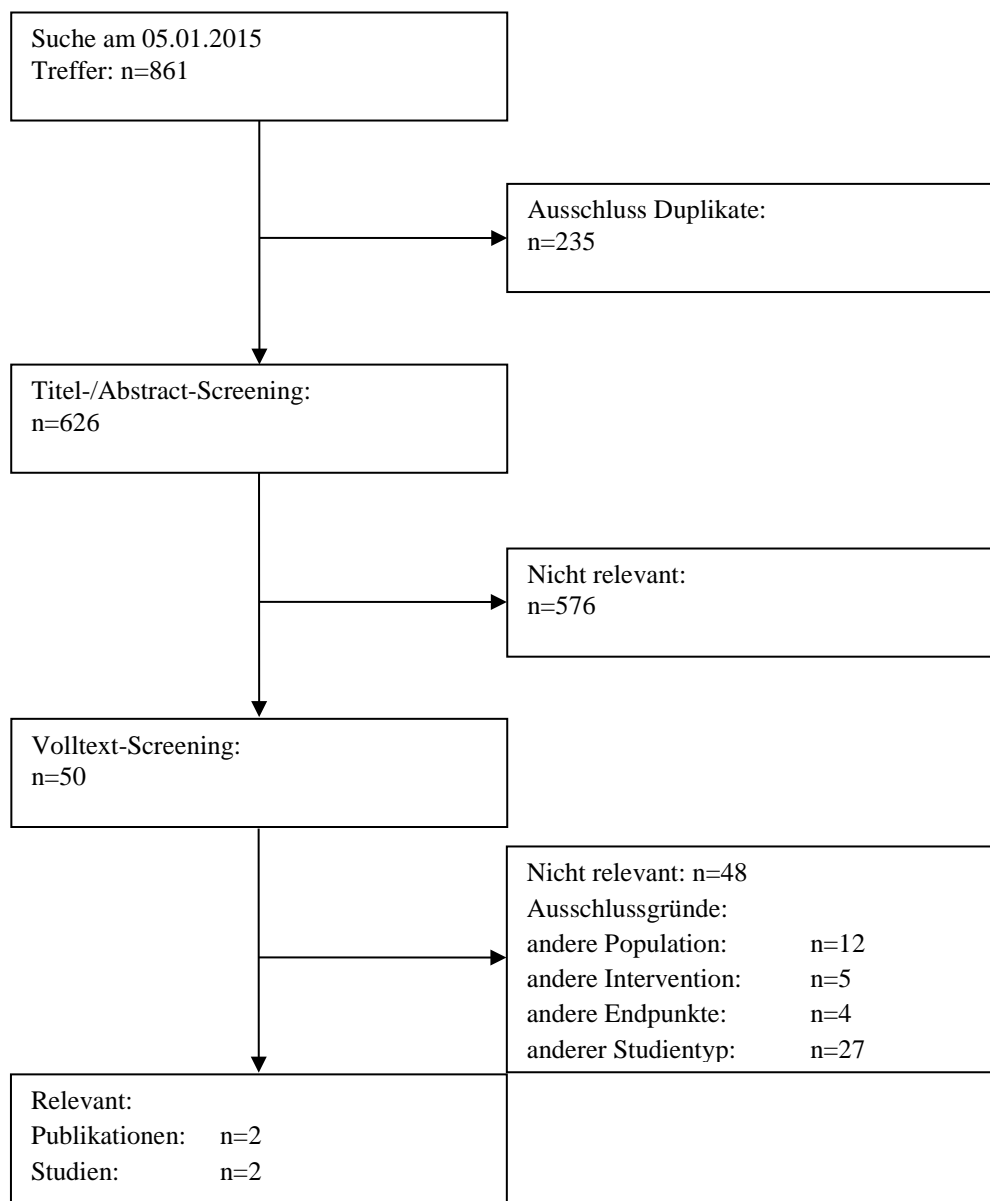


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Glatirameracetat)

4.3.2.1.1.3 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 4–16) 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-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.]

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

Tabelle 4-18: 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)
Studien zu Fingolimod				
CFTY720D2302 (TRANSFORMS)	Clinicaltrials: [NCT00340834] (13) ICTRP: [NCT00340834] (14) [EUCTR2006-000704-17] (15) EUCTR: [2006-000704-17] (16) Pharmnet: [2006-000704-17] (17)	ja	ja	abgeschlossen
CFTY720D2301 (FREEDOMS)	Clinicaltrials: [NCT00289978] (18) ICTRP: [NCT00289978] (19) [EUCTR2005-000365-19] (20) EUCTR: [2005-000365-19] (21) Pharmnet: [2005-000365-19] (22)	ja	ja	abgeschlossen
CFTY720D2309 (FREEDOMS II)	Clinicaltrials: [NCT00355134] (23) ICTRP: [NCT00355134] (24) [EUCTR2008-002096-27] (25) EUCTR: [2008-002096-27] (26)	ja	ja	abgeschlossen

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)
CFTY720DUS09 PREFERMS	Clinicaltrials: [NCT01623596] (11) ICTRP: [NCT01623596] (12)	ja	nein	laufend
CFTY720D2312 (Low Dose)	clinicaltrials.gov [NCT01633112] (9) ICTRP: [NCT01633112] (10)	ja	nein	laufend
CFTY720DIT01	Clinicaltrials: [NCT01333501] (27) ICTRP: [EUCTR2010-023023-19-IT] (28) EUCTR: [2010-023023-19] (29) Pharmnet: [2010-023023-19] (30)	ja	nein	laufend
Burt et al., Northwestern University	Clinicaltrials: [NCT00273364] (31) ICTRP: [NCT00273364] (32) [EUCTR2010-023560-40] (33) EUCTR: [2010-023560-40] (34)	nein	nein	laufend
STH16542	EUCTR: [2012-004165-41] (35)	nein	nein	laufend
101MS408	ICTRP: [EUCTR2013-004622-29-CZ] (36) EUCTR: [2013-004622-29] (37)	nein	nein	laufend

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)
Studien zu Glatirameracetat				
CONFIRM	Clinicaltrials: [NCT00451451] (38) ICTRP: [EUCTR2006-003697-10] (39) EUCTR: [2006-003697-10] (40) Pharmnet: [2006-003697-10] (41)	nein	ja	abgeschlossen
BEYOND	Clinicaltrials: [NCT00099502] (42) ICTRP: [NCT00099502] (43)	nein	nein	abgeschlossen
SURPASS	Clinicaltrials: [NCT01058005] (44) ICTRP: [NCT01058005] (45) EUCTR: [2009-015556-15] (46) Pharmnet: [2009-015556-15] (47)	nein	nein	abgebrochen
REGARD	Clinicaltrials: [NCT00078338] (48) [NCT01034579] (Genetik-Substudie) (49) ICTRP: [NCT00078338] (50) [NCT01034579] (Genetik-Substudie) (51) [EUCTR2009-016087-37-ES] (Genetik-Substudie) (52) EUCTR: [2009-016087-37] (Genetik-Substudie) (53)	nein	ja	abgeschlossen

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)
Burt et al.	Clinicaltrials: [NCT00273364] (31) ICTRP: [NCT00273364] (32) [EUCTR2010-023560-40] (33) EUCTR: [2010-023560-40] (34)	nein	nein	laufend
UMB-55901	Clinicaltrials: [NCT00004814] (54) ICTRP: [NCT00004814] (55)	nein	nein	abgeschlossen
9013	Clinicaltrials: [NCT00202995] (56) ICTRP: [NCT00202995] (57)	nein	nein	abgebrochen
CFTY720D2312 (Low Dose)	clinicaltrials.gov [NCT01633112] (9) ICTRP: [NCT01633112] (10)	ja	nein	laufend
TECENERGY	Clinicaltrials: [NCT02090348] (58) ICTRP: [NCT02090348] (59)	nein	nein	laufend
BECOME	Clinicaltrials: [NCT00176592] (60) ICTRP: [NCT00176592] (61)	nein	nein	laufend
QALY-SEP	ICTRP: [EUCTR2009-015587-34-FR] (62) EUCTR : [2009-015587-34] (63)	nein	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 4-18 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 05. Januar 2015 ab.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-bericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien zu Fingolimod						
TRANSFORMS CFTY720D2302	ja	ja	nein	ja (64)	ja Clinicaltrials: [NCT00340834] (13) ICTRP: [NCT00340834] (14) [EUCTR2006-000704-17] (15) EUCTR: [2006-000704-17] (16) Pharmnet: [2006-000704-17] (17)	ja [Cohen et al., 2010 Cohen et al., 2013; Khatri et al., 2011 und 2014 ; Agius et al., 2014; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014 ; Meng et al., 2014; Martinez et al., 2014] (65-73)
FREEDOMS CFTY720D2301	ja	ja	nein	ja (74)	ja Clinicaltrials: [NCT00289978] (18) ICTRP: [NCT00289978] (19); [EUCTR2005-000365-19] (20) EUCTR: [EUCTR2005-000365-19] (21) Pharmnet: [EUCTR2005-000365-19] (22)	ja [Kappos et al. 2010; Radue et al., 2012; Devonshire et al., 2012; Kremen-chutzky et al., 2014 ; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014] (70, 71, 75-78)
FREEDOMS II CFTY720D2309	ja	ja	nein	ja (79)	ja Clinicaltrials: [NCT00355134] (23) ICTRP: [NCT00355134] (24) [EUCTR2008-002096-27] (25) EUCTR:	ja [Calabresi et al., 2014; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014] (70, 71, 80)

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])
					[2008-002096-27] (26)	
Studien zu Glatirameracetat						
CONFIRM	nein	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials: [NCT00451451] (38) ICTRP: [EUCTR2006-003697-10] (39) EUCTR: [2006-003697-10] (40) Pharmnet: [2006-003697-10] (41)	ja [Fox et al. 2012] (81)
BEYOND	nein	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials: [NCT00099502] (42) ICTRP: [NCT00099502] (43)	ja [O'Connor et al., 2009] (82)
REGARD	nein	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials: [NCT00078338] (48) [NCT01034579] (Genetik-Substudie) (49) ICTRP: [NCT00078338] (50) [NCT01034579] (Genetik-Substudie) (51) [EUCTR2009-016087-37-ES] (Genetik-Substudie) (52) EUCTR: [2009-016087-37] (Genetik-Substudie) (53)	ja [Mikol et al., 2008] (83)

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])
SURPASS	nein	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials: [NCT01058005] (44) ICTRP: [NCT01058005] (45) EUCTR: [2009-015556-15] (46) Pharmnet:^c [2009-015556-15] (47)	nein
UMB-55901	nein	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials: [NCT00004814] (54) ICTRP: [NCT00004814] (55)	nein
9013	nein	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials: [NCT00202995] (56) ICTRP: [NCT00202995] (57)	nein

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

Zu den Studien UMB-55901 und 9013 liegen im Registereintrag keine Ergebnisse vor, eine dazugehörige Publikation wurde nicht identifiziert, weshalb die Studien aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen werden.

Die aktiv-kontrollierte Studie CFTY720D2302 **TRANSFORMS** vergleicht Fingolimod mit IFN-beta 1a i.m. (Avonex). Die aktiv-kontrollierte Studie **SURPASS** liefert einen Vergleich von Natalizumab, IFN-beta 1a s.c. und Glatirameracetat. Die Studie **REGARD** ist ebenfalls

aktiv-kontrolliert und erlaubt einen Vergleich von Glatirameracetat mit IFN-beta 1a s.c. (Rebif[®]), die Studie **BEYOND** einen Vergleich von Glatirameracetat mit IFN-beta 1b (Betaferon[®]). Damit ist kein gemeinsamer Brückenkomparator gegeben, ein indirekter Vergleich über diese drei Studien daher nicht möglich.

Die Studie CFTY720D2301 **FREEDOMS** sowie die Studie CFTY720D2309 **FREEDOMS II** erlauben beide einen Vergleich zwischen Fingolimod und Placebo in der relevanten Population der Patienten mit hochaktiver RRMS. Die Studie **CONFIRM** liefert einen Vergleich von Glatirameracetat mit Placebo in der Population der RRMS-Patienten. Ein indirekter Vergleich ist mit diesen drei Studien über den gemeinsamen Brückenkomparator Placebo möglich. Diese drei Studien bilden die Grundlage des im Folgenden dargestellten indirekten Vergleiches.

Die Studien **TRANSFORMS**, **SURPASS** und **REGARD** werden im Folgenden nicht weiter beschrieben, da ein indirekter Vergleich über diese Studien, wie bereits ausgeführt, nicht möglich ist.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<u>Fingolimod vs. Placebo</u>						
FREEDOMS	RCT, doppelblind, parallel, multi-zentrisch	Erwachsene mit RRMS 1 Schub im letzten Jahr oder 2 Schübe in den letzten 2 Jahren EDSS 0 – 5,5	Fingolimod 1,25 mg (n = 429) Fingolimod 0,5 mg (n = 425) Placebo (n = 418) relevante Subpopulation: RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität mit IFN-beta \geq 1 Jahr: Fingolimod 0,5 mg (n = 1) Placebo (n = 1)	24 Monate	weltweit in 22 Ländern 01/2006 – 07/2009	<u>primär:</u> Krankheitsschübe <u>sekundär:</u> Behinderungsprogression (EDSS), Schweregrad der Behinderung (MSFC), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D), UE.
FREEDOMS II	RCT, doppelblind, parallel, multi-zentrisch	Erwachsene mit RRMS 1 Schub im letzten Jahr oder 2 Schübe in den letzten 2 Jahren EDSS 0 – 5,5	Fingolimod 1,25 mg (n = 370) Fingolimod 0,5 mg (n = 358) Placebo (n = 355) relevante Subpopulation: RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität mit IFN-beta \geq 1 Jahr: Fingolimod 0,5 mg (n = 2) Placebo (n = 2)	24 Monate	weltweit in 8 Ländern 06/2006 – 06/2011	<u>primär:</u> Krankheitsschübe <u>sekundär:</u> Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung (MSFC), Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D, PRIMUS-QoL), UE.

Glatirameracetat vs. Placebo						
CONFIRM	RCT, doppelblind, parallel, multi-zentrisch ^a	Erwachsene mit RRMS 1 Schub im letzten Jahr oder eine Gd+-Läsion in den letzten 6 Wochen EDSS 0 – 5	Dimethylfumarat (BG-12) 2x täglich (n = 359) ^b Dimethylfumarat (BG-12) 3x täglich (n = 345) ^b Glatirameracetat (n = 350) ^b Placebo (n = 363) ^b relevante Subpopulation: RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität mit IFN-beta \geq 1 Jahr: keine Angabe möglich.	24 Monate	weltweit in 28 Ländern	<u>primär:</u> Krankheitsschübe <u>sekundär:</u> Behinderungsprogression (EDSS), Schweregrad der Behinderung (MSFC), Allgemeinzustand (VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, EQ-5D), UE.
<p>a: In der CONFIRM-Studie waren lediglich die Behandlungen mit Dimethylfumarat und Placebo verblindet. Der Studienarm mit Glatirameracetat war nicht verblindet.</p> <p>b: Der Publikation waren für die Gruppenzuteilung nur die Patientenzahlen der ITT-Population zu entnehmen. Insgesamt wurden 1430 Patienten randomisiert, davon waren 1417 in der ITT-Population.</p>						

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3 ^a	Gruppe 4 ^a
Fingolimod vs. Placebo				
FREEDOMS	Fingolimod 0,5 mg 1x täglich orale Gabe	Placebo 1x täglich	Fingolimod 1,25 mg 1x täglich orale Gabe	nicht zutreffend
FREEDOMS II	Fingolimod 0,5 mg 1x täglich orale Gabe	Placebo 1x täglich	Fingolimod 1,25 mg 1x täglich orale Gabe	nicht zutreffend
Glatirameracetat vs. Placebo				
CONFIRM	Glatirameracetat 1x täglich subkutane Injektion	Placebo 3x täglich	Dimethylfumarat 2x täglich orale Gabe und Placebo 1x täglich	Dimethylfumarat 3x täglich orale Gabe
a: Die Ergebnisse der Gruppe 3 bzw. 4 (Fingolimod 1,25 mg bzw. Dimethylfumarat) werden nicht weiter dargestellt. Fingolimod in der untersuchten Dosierung von 1,25 mg ist nicht zugelassen und Dimethylfumarat ist für dieses Dossier nicht relevant.				

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

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche

Population Behandlungsgruppe	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 (%)
Fingolimod vs. Placebo									
FREEDOMS									
Studienpopulation (ITT)									
Gesamt	843	36,9 ± 8,69	70,5/29,5	5,0 ± 5,15	2,4 ± 1,29	2,1 ± 1,16	1,5 ± 0,74	525 (62,5)	493 (58,5)
Fingolimod 0,5 mg	425	36,6 ± 8,77	69,6/30,4	4,8 ± 5,13	2,3 ± 1,29	2,1 ± 1,13	1,5 ± 0,76	263 (62,0)	244 (57,4)
Placebo	418	37,2 ± 8,60	71,3/28,7	5,2 ± 5,17	2,5 ± 1,29	2,2 ± 1,19	1,4 ± 0,73	262 (63,0)	249 (59,6)
Subpopulation: RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität mit IFN-beta ≥ 1 Jahr									
Gesamt	2	36,0 ± 14,14	100/0	6,6 ± 2,48	3,8 ± 0,35	3,0 ± 2,83	2,0 ± 1,41	1 (50,0)	0
Fingolimod 0,5 mg	1	26,0	100/0	8,4	3,5	1,0	1,0	0	0
Placebo	1	46,0	100/0	4,9	4,0	5,0	3,0	1 (100,0)	0
FREEDOMS II									
Studienpopulation (ITT)									
Gesamt	713	40,3 ± 8,40	79,0/21,0	6,1 ± 5,76	2,4 ± 1,32	2,2 ± 1,44	1,4 ± 0,89	443 (62,3)	190 (26,6)
Fingolimod 0,5 mg	358	40,6 ± 8,39	76,8/23,2	6,0 ± 5,71	2,4 ± 1,33	2,2 ± 1,38	1,4 ± 0,86	218 (61,1)	94 (26,3)
Placebo	355	40,1 ± 8,42	81,1/18,9	6,2 ± 5,82	2,4 ± 1,31	2,2 ± 1,49	1,5 ± 0,93	225 (63,6)	96 (27,0)
Subpopulation: RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität mit IFN-beta ≥ 1 Jahr									
Gesamt	4	35,5 ± 8,50	100/0	6,6 ± 3,07	2,1 ± 0,75	2,0 ± 0,82	1,3 ± 0,50	3 (75,0)	0
Fingolimod 0,5 mg	2	41,5 ± 7,78	100/0	7,3 ± 4,26	2,3 ± 1,06	1,5 ± 0,71	1,0 ± 0,00	2 (100,0)	0
Placebo	2	29,5 ± 3,54	100/0	6,0 ± 2,88	2,0 ± 0,71	2,5 ± 0,71	1,5 ± 0,71	1 (50,0)	0

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

Glatirameracetat vs. Placebo									
CONFIRM									
Studienpopulation (ITT)									
Glatirameracetat	350	36,7 ± 9,1	71/29	4,4 ± 4,7	2,6 ± 1,2	k.A.	1,4 ± 0,6	k. A.	247 (71)
Placebo	363	36,9 ± 9,2	69/31	4,8 ± 5,0	2,6 ± 1,2	k.A.	1,4 ± 0,8	k. A.	252 (69)
MW: Mittelwert. N: Anzahl Patienten (ITT). SD: Standardabweichung. k. A.: Keine Angabe. a: Dauer der Erkrankung: Zeit zwischen Diagnose und Studienbeginn. Quellen: Zusatzauswertungen Tabelle 264 und 270; Fox et al. (81)									

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 Studien **FREEDOMS** und **FREEDOMS II** sind multizentrische randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit RRMS. Die Diagnose der MS erfolgte über die 2005 revidierten McDonald-Kriterien (84). Die Patienten sollten in den vorangegangenen zwei Jahren mindestens zwei Schübe erfahren haben oder mindestens einen 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 24 Monate. Die Studie bestand aus drei Behandlungsarmen. In zwei 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 1x täglich eine Placebo-Kapsel.

Fingolimod ist in den Ländern der EU nur in der Dosierung von 0,5 mg zugelassen. Daher ist der Behandlungsarm mit 1,25 mg für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht erwähnt. In die relevanten Behandlungsarme der **FREEDOMS**-Studie wurden insgesamt 843 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert (425 Patienten in den Fingolimod-Arm mit 0,5 mg, 1x täglich sowie 418 Patienten in den Placebo-Arm). In der **FREEDOMS-II**-Studie wurden insgesamt 713 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert (358 Patienten in den Fingolimod-Arm mit 0,5 mg 1x täglich sowie 355 Patienten in den Placebo-Arm).

Die relevante Subpopulation der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta (≥ 1 Jahr) erhalten haben, besteht lediglich aus zwei bzw. vier Patienten. Die Patientenzahl ist damit zu niedrig, um einen validen Vergleich der Behandlungsarme zu ermöglichen. Für den indirekten Vergleich von Fingolimod vs. Glatirameracetat wird daher auf die berichteten Ergebnisse der Studienpopulation zurückgegriffen.

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 den Studien **FREEDOMS** und **FREEDOMS II** waren sich die beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Patientenmerkmale bei Studienbeginn sehr ähnlich.

Die Studie **CONFIRM** ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer RRMS. Die Diagnose der MS erfolgte über die 2005 revidierten McDonald-Kriterien (84). Die Patienten sollten im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub oder eine Gd+-Läsion in den letzten sechs

Wochen aufweisen. Der EDSS zu Studienbeginn sollte zwischen 0 und 5 liegen. Die Patienten durften nicht mit Glatirameracetat vorbehandelt worden sein. Die Behandlungsdauer während der Studie betrug 24 Monate. Die Studie bestand aus vier Behandlungsarmen. Im ersten Behandlungsarm erhielten die Patienten 2x täglich zwei Kapseln zu 120 mg Dimethylfumarat zur oralen Einnahme, zuzüglich 1x täglich zwei Kapseln Placebo. Im zweiten Behandlungsarm erhielten die Patienten 3x täglich zwei Kapseln zu 120 mg Dimethylfumarat. Im dritten Behandlungsarm erhielten die Patienten 3x täglich zwei Placebo-Kapseln. In einem vierten Arm wurde 1x täglich Glatirameracetat subkutan verabreicht. Dieser Behandlungsarm war nicht verblindet.

Insgesamt wurden 1430 Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert. Die ITT-Population in den für den indirekten Vergleich relevanten Behandlungsarmen bestand aus 713 Patienten (350 Patienten im Glatirameracetat-Arm sowie 363 Patienten im Placebo-Arm).

Angaben zu den Patientenzahlen in der relevanten Subpopulation der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta (≥ 1 Jahr) erhalten haben, können der Publikation nicht entnommen werden. Eine Anfrage zur Übermittlung der Datensätze, die die populationsgemäße Auswertung ermöglicht hätte, wurde negativ beantwortet (3). Für den indirekten Vergleich von Fingolimod vs. Glatirameracetat wird daher auf die berichteten Ergebnisse der Studienpopulation zurückgegriffen.

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 Studie **CONFIRM** waren sich die beiden relevanten Behandlungsarme hinsichtlich der Patientenmerkmale bei Studienbeginn sehr ähnlich.

Die Studienpopulationen sind in ihren demografischen und anderen Charakteristika zu Studienbeginn, in der Diagnose (85) und in der Vorbehandlung strukturgleich zur RRMS-Population in Deutschland (86, 87). Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Fingolimod vs. Placebo							
FREEDOMS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
FREEDOMS II	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
Glatirameracetat vs. Placebo							
CONFIRM	ja	ja	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die **FREEDOMS**-Studie insgesamt als niedrig bewertet, da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, Patienten und Behandler bzw. Endpunkterheber verblindet waren, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden kann und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt werden.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die **FREEDOMS-II**-Studie insgesamt als niedrig bewertet, da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, Patienten und Behandler bzw. Endpunkterheber verblindet waren und von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden kann. In Folge von Amendment 12 weisen einige Patienten der Placebogruppe eine Behandlungsdauer auf, die kürzer als 24 Monate ist. Diese Patienten wurden in die Extensionsstudie aufgenommen und dort auf die Behandlung mit 0,5 mg Fingolimod umgestellt. Es kann aufgrund der anderen bereits genannten Faktoren jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch die auf Studienebene wirkenden Faktoren relevant verzerrt sind.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die **CONFIRM**-Studie insgesamt als hoch bewertet, obwohl die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, die Behandler nicht verblindet waren und von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanten Endpunkte auszugehen ist, da die Patienten nicht vollständig verblindet waren (Glatirameracetat wurde unverblindet eingesetzt).

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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Krankheits-schübe	Behinderungs-progression	Unerwünschte Ereignisse
FREEDOMS	ja	ja	ja
FREEDOMS II	ja	ja	ja
CONFIRM	ja	ja	ja

4.3.2.1.3.1 Endpunkt Krankheitsschübe – indirekte Vergleiche aus RCT

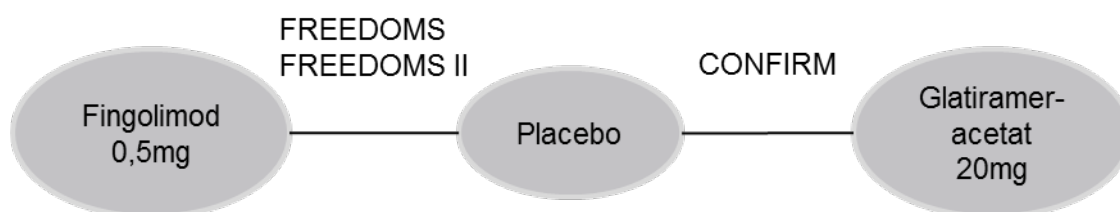
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der 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 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo	Glatirameracetat
2	FREEDOMS	•	•	
	FREEDOMS II	•	•	
1	CONFIRM		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts *Krankheitsschübe*

Studie	Operationalisierung
FREEDOMS	<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 dieser durch den unabhängigen Neurologen bestätigt wurde. Dies sollte binnen sieben 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 berechnet sowohl bezogen auf die Behandlungsgruppe (aggregierte ARR: Gesamtzahl bestätigter Krankheitsschübe dividiert durch die Gesamtzahl der Studientage aller Patienten multipliziert mit 365,25), als auch bezogen auf Patienten (Gesamtzahl der Krankheitsschübe dividiert durch die Zahl der Studientage multipliziert mit 365,25; die ARR für jede Behandlungsgruppe ist der Mittelwert der ARR der Patienten). • Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (Hazard Ratio basierend auf Cox-Regression), inklusive Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten ohne bestätigten Krankheitsschub zu Monat 24. • Anzahl der Krankheitsschübe mit Häufigkeitsverteilung nach Schweregrad („leicht“, „mittelschwer“, „schwer“), Häufigkeit steroidbehandelter Krankheitsschübe und Häufigkeit von Krankheitsschüben, die zur Hospitalisierung führten. <p>In den indirekten Vergleich einbezogen wurde die jährliche Schubrate sowie der Anteil der Patienten ohne bestätigten Krankheitsschub. Der Behandlungseffekt wurde als relatives Risiko dargestellt.</p>
FREEDOMS II	<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 dieser durch den unabhängigen Neurologen bestätigt wurde. Dies sollte binnen sieben 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 berechnet sowohl bezogen auf die Behandlungsgruppe (aggregierte ARR: Gesamtzahl bestätigter Krankheitsschübe dividiert durch die Gesamtzahl der Studientage aller Patienten multipliziert mit 365,25), als auch bezogen auf Patienten (Gesamtzahl der Krankheitsschübe dividiert durch die Zahl der Studientage multipliziert mit 365,25; die ARR für jede Behandlungsgruppe ist der Mittelwert der ARR der Patienten). • Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (Hazard Ratio basierend auf Cox-Regression) inklusive Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten ohne bestätigten Krankheitsschub zu Monat 24 • Anzahl der Krankheitsschübe mit Häufigkeitsverteilung nach Schweregrad („leicht“, „mittelschwer“, „schwer“), Häufigkeit steroidbehandelter Krankheitsschübe und Häufigkeit von Krankheitsschüben, die zur Hospitalisierung führten. <p>In den indirekten Vergleich einbezogen wurde die jährliche Schubrate sowie der Anteil der Patienten ohne bestätigten Krankheitsschub. Der Behandlungseffekt wurde als relatives Risiko dargestellt.</p>
CONFIRM	<p>Ein Krankheitsschub war im Prüfplan definiert als neue oder wieder auftretende neurologische Symptome, die mindestens 30 Tage nach einem vorhergehenden Schub auftraten. Die Symptome mussten für mindestens 24 Stunden andauern und ohne Fieber oder eine Infektion aufgetreten sein.</p> <p>Das Auftreten von Symptomen eines Krankheitsschubs sollte vom Patienten innerhalb von 48 Stunden telefonisch beim behandelnden Neurologen gemeldet werden. Innerhalb von 72 Stunden musste dieser bewerten, ob ein Schub vorlag. Innerhalb von fünf Tagen musste dann der EDSS bestimmt werden. Alle Schübe mussten von einem unabhängigen neurologischen Komitee bestätigt werden.</p> <p>In der Publikation berichtet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Schubrate • Prozentuale Senkung der Schubrate im Vergleich mit Placebo • Zeit bis zum ersten bestätigten Schub • Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (Hazard Ratio basierend auf Cox-Regression), inklusive dem Anteil der Patienten mit bestätigtem Krankheitsschub <p>In den indirekten Vergleich einbezogen wurde die jährliche Schubrate sowie der Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub. Der Behandlungseffekt wurde als relatives Risiko dargestellt.</p>

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Krankheitsschübe* in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Fingolind vs. Placebo						
FREEDOMS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FREEDOMS II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Glatirameracetat vs. Placebo						
CONFIRM	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **FREEDOMS**- und **FREEDOMS-II**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Krankheitsschübe* als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt wurden. Die Kriterien für einen Krankheitsschub waren 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.

In der **CONFIRM**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Krankheitsschübe* als hoch bewertet, da es auf Studienebene hoch war. Krankheitsschübe, die auftraten, nachdem der Patient eine alternative MS-Therapie erhielt, werden aus der Analyse ausgeschlossen und es erfolgt eine Zensurierung der Daten zum Zeitpunkt des Wechsels der Therapie. Daher kann nicht von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht festgestellt werden.

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 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt *Jährliche Schubrate* aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsgruppen			Vergleich Fingolimod/GA vs. Placebo	
	Fingolimod 0,5 mg	GA	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
FREEDOMS – ITT					
N	425		418		
Jährliche Schubrate [95 %-KI]	0,18 [0,15; 0,22]	n. z.	0,40 [0,34; 0,47]	0,46 [0,39; 0,55] ^a	< 0,001
FREEDOMS II – ITT					
N	358		355		
Jährliche Schubrate [95 %-KI]	0,21 [0,17; 0,25]	n. z.	0,40 [0,34; 0,48]	0,52 [0,42; 0,64] ^a	< 0,001
CONFIRM – ITT					
N		350	363		
Jährliche Schubrate [95 %-KI]	n. z.	0,29 [0,23; 0,35]	0,40 [0,33; 0,49]	0,71 [0,59; 0,86] ^a	< 0,001
a: Wert aus eigener Berechnung					
Quelle: Studienbericht FREEDOMS (74); Studienbericht FREEDOMS II (79); Kappos et al., 2010 (75); Calabresi et al., 2014 (80); Fox et al., 2012 (81); Bericht zum indirekten Vergleich (8)					

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil schubfreier Patienten* aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsgruppen			Vergleich Fingolimod/GA vs. Placebo	
	Fingolimod 0,5 mg	GA	Placebo	RR [95 %-KI]	p-Wert
FREEDOMS – ITT					
N	425		418		
Anteil schubfreier Patienten n (%)	299 (70,4)	n. z.	191 (45,7)	1,54 [1,36; 1,74] ^a	< 0,001
FREEDOMS II – ITT					
N	358		355		
Anteil schubfreier Patienten n (%)	256 (71,5)	n. z.	187 (52,7)	1,36 [1,21; 1,53] ^a	< 0,001
CONFIRM – ITT					
N		350	363		
Anteil schubfreier Patienten n (%)	n. z.	238 (68,0)	214 (59,0)	1,15 [1,03; 1,29] ^a	0,012
a: Wert aus eigener Berechnung Quelle: Studienbericht FREEDOMS (74); Studienbericht FREEDOMS II (79); Kappos et al., 2010 (75); Calabresi et al., 2014 (80); Fox et al., 2012 (81); Bericht zum indirekten Vergleich (8)					

In allen drei Studien lag die jährliche Schubrate im Verum-Arm signifikant unter dem Placebo-Arm. Fingolimod senkte die Rate dabei in den Studien **FREEDOMS** und **FREEDOMS II** um rund 50 %. Glatirameracetat vermochte die Schubrate um rund 25 % zu senken. Der Anteil schubfreier Patienten war damit jeweils im Verum-Arm signifikant höher als im Placebo-Arm.

Tabelle 4-30: Meta-Analyse – Endpunkt *Jährliche Schubrate*

Studien	Rate Ratio (95 % KI)	p-Wert	I ²	Q	p-Wert (Q)
FREEDOMS, FREEDOMS II	0,48 [0,42; 0,56]	< 0,001	0 %	0,60	0,440
Verwendet wurde das Random-Effects-Modell nach DSL.					

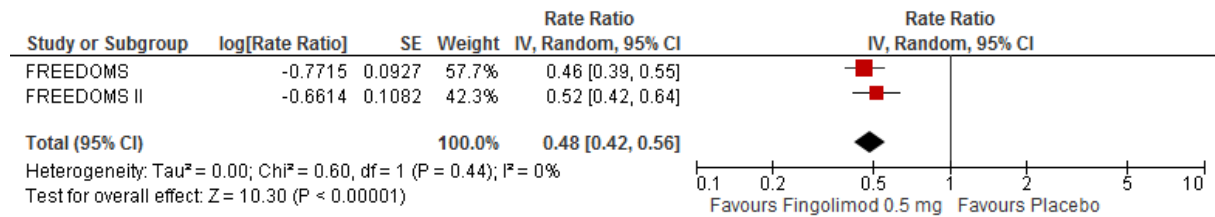


Abbildung 6: Meta-Analyse – Endpunkt *Jährliche Schubrate*

Tabelle 4-31: Meta-Analyse – Endpunkt *Anteil schubfreier Patienten*

Studien	Risk Ratio (95 % KI)	p-Wert	I ²	Q	p-Wert (Q)
FREEDOMS, FREEDOMS II	1,44 [1,28; 1,63]	< 0,001	53 %	2,12	0,145
Verwendet wurde das Random-Effects-Modell nach DSL.					

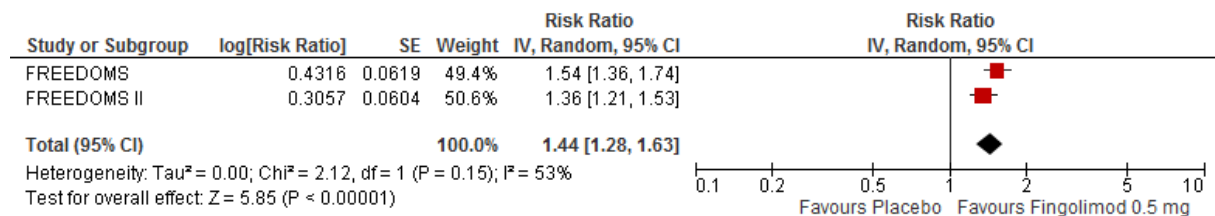


Abbildung 7: Meta-Analyse – Endpunkt *Anteil schubfreier Patienten*

In der Meta-Analyse zeigten die Studien **FREEDOMS** und **FREEDOMS II** in Bezug auf die jährliche Schubrate keine Heterogenität, wohl jedoch in der Betrachtung des Anteils schubfreier Patienten. Die Effekte der einzelnen Studien sind jedoch gleichgerichtet und in beiden Fällen statistisch signifikant zugunsten von Fingolimod. Die Studien können daher metaanalytisch zusammengefasst werden.

Um dem Hinweis auf eine Heterogenität dennoch Rechnung zu tragen, wurde der indirekte Vergleich zum Endpunkt *Anteil schubfreier Patienten* um zwei Sensitivitätsanalysen ergänzt:

- mit den Daten aus den Studien **FREEDOMS** und **CONFIRM**.
- mit den Daten aus den Studien **FREEDOMS II** und **CONFIRM**.

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.

Tabelle 4-32: Ergebnisse des indirekten Vergleichs – Endpunkt *Jährliche Schubrate*

Fingolimod vs. Glatirameracetat			
Studien	Rate Ratio (SE)	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
FREEDOMS, FREEDOMS II, CONFIRM	0,68 (0,12)	[0,54; 0,86]	0,001

Tabelle 4-33: Ergebnisse des indirekten Vergleichs – Endpunkt *Anteil schubfreier Patienten*

Fingolimod vs. Glatirameracetat			
Studien	Relatives Risiko (SE)	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
FREEDOMS, FREEDOMS II, CONFIRM	1,25 (0,08)	[1,06; 1,48]	0,008
FREEDOMS, CONFIRM	1,33 (0,08)	[1,13; 1,57]	0,001
FREEDOMS II, CONFIRM	1,18 (0,08)	[1,00001; 1,39]	0,04999

Fingolimod zeigte sich im indirekten Vergleich mit Glatirameracetat hinsichtlich der jährlichen Schubrate statistisch signifikant überlegen. Die Schubrate ist dabei unter Fingolimod rund 30 % niedriger.

Bei Betrachtung des Anteils schubfreier Patienten bestätigt sich der Vorteil von Fingolimod. Die Hauptanalyse ergab signifikant mehr schubfreie Patienten. Die aufgrund der Studien-Heterogenität in diesem Endpunkt durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte dieses Ergebnis in Richtung und Ausmaß.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da für die Studienpopulationen insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegeln (siehe 4.3.2.1.2.1) und auf Ebene des Endpunktes keine Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

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 Endpunkt Behinderungsprogression – indirekte Vergleiche aus RCT

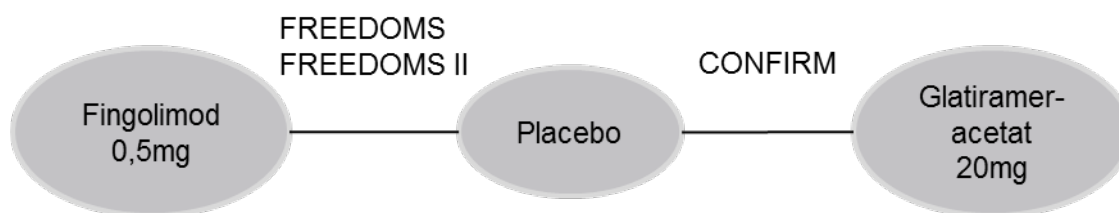
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der 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 4-34: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo	Glatirameracetat
2	FREEDOMS	•	•	
	FREEDOMS II	•	•	
1	CONFIRM		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts *Behinderungsprogression*

Studie	Operationalisierung
FREEDOMS	<p>Die Behinderungsprogression wurde anhand des EDSS-Punktwertes abgeleitet.</p> <p>Der EDSS ist eine etablierte Skala zur Bewertung von neurologischen Beeinträchtigungen bei MS (88, 89). Er umfasst 1. eine Serie von Punktwerten in acht 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) und zerebrale Funktionen (z. B. Wesensveränderung, Demenz). Die Erhebung des EDSS erfolgte während der Screening-Visite, alle drei Monate während der Studie 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 bis 5,0 bei Studienbeginn oder um 0,5 Punkte für Patienten mit einem EDSS von 5,5 Punkten. Eine bestätigte Progression der Behinderung („3-month confirmed disability progression“) war im Prüfplan definiert als eine auch drei Monate nach der ersten Erhöhung fortdauernde Erhöhung des EDSS im Vergleich zu Studienbeginn. Jeder EDSS-Punktwert, der während der dreimonatigen Phase erhoben wurde, musste ebenfalls die Kriterien für eine Progression erfüllen.</p> <p>Im Studienbericht analysiert und berichtet wurde:</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 24 basierend auf dem EDSS). <p>Für den indirekten Vergleich wurde der Anteil progressionsfreier Patienten, ermittelt aus dem Kaplan-Meier-Schätzer, herangezogen. Der Behandlungseffekt wurde als relatives Risiko dargestellt.</p>
FREEDOMS II	<p>Die Behinderungsprogression wurde anhand des EDSS-Punktwertes abgeleitet.</p> <p>Der EDSS ist eine etablierte Skala zur Bewertung von neurologischen Beeinträchtigungen bei MS (88, 89). Er umfasst 1. eine Serie von Punktwerten in acht 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) und zerebrale Funktionen (z. B. Wesensveränderung, Demenz). Die Erhebung des EDSS erfolgte während der Screening-Visite, alle drei Monate während der Studie 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 bis 5,0 bei Studienbeginn oder um 0,5 Punkte für Patienten mit einem EDSS von 5,5 Punkten. Eine bestätigte Progression der Behinderung („3-month confirmed disability progression“) war im Prüfplan definiert als eine auch drei Monate nach der ersten Erhöhung fortdauernde Erhöhung des EDSS im</p>

	<p>Vergleich zu Studienbeginn. Jeder EDSS-Punktwert, der während der dreimonatigen Phase erhoben wurde, musste ebenfalls die Kriterien für eine Progression erfüllen.</p> <p>Im Studienbericht analysiert und berichtet wurde:</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 24 basierend auf dem EDSS). <p>Für den indirekten Vergleich wurde der Anteil progressionsfreier Patienten, ermittelt aus dem Kaplan-Meier-Schätzer, herangezogen. Der Behandlungseffekt wurde als relatives Risiko dargestellt.</p>
CONFIRM	<p>Die Behinderungsprogression wurde anhand des EDSS-Punktwertes abgeleitet.</p> <p>Der EDSS ist eine etablierte Skala zur Bewertung von neurologischen Beeinträchtigungen bei MS (88, 89). 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 den regulären Visiten.</p> <p>Die Progression der Behinderung war im Prüfplan definiert als Erhöhung des EDSS um 1 Punkt für Patienten mit einem EDSS $\geq 1,0$ oder um 1,5 Punkte für Patienten mit einem EDSS von 0 Punkten. Eine bestätigte Progression der Behinderung („3-month confirmed disability progression“) war im Prüfplan definiert als eine auch nach zwölf Wochen fortdauernde Erhöhung des EDSS.</p> <p>In der Publikation berichtet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 24 basierend auf dem EDSS. <p>Für den indirekten Vergleich wurde der Anteil progressionsfreier Patienten, ermittelt aus dem Kaplan-Meier-Schätzer, herangezogen. Der Behandlungseffekt wurde als relatives Risiko dargestellt.</p>

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Behinderungsprogression* in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Fingolimod vs. Placebo						
FREEDOMS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FREEDOMS II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Glatirameracetat vs. Placebo						
CONFIRM	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **FREEDOMS**- und **FREEDOMS-II**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Behinderungsprogression* als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt wurden. Die Kriterien für eine Progression der Behinderung (EDSS) waren 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.

In der **CONFIRM**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Behinderungsprogression* als hoch bewertet, da es auf Studienebene hoch war und die Endpunkterheber nicht verblindet waren. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht festgestellt werden.

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 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt *Behinderungsprogression* aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsgruppen	Vergleich Fingolimod/GA vs. Placebo
--------	--------------------	--

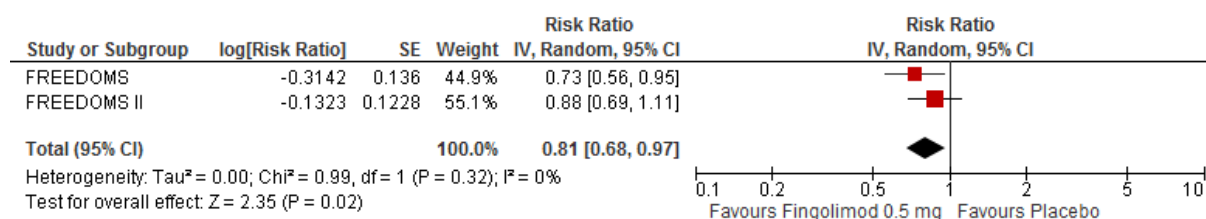
	Fingolimod 0,5 mg	GA	Placebo	RR [95 %-KI]	p-Wert
FREEDOMS – ITT					
N	425		418		
Anteil an Patienten mit Behinderungs- progression n (%)	75 (17,6)		101 (24,2)	0,73 [0,56; 0,95] ^a	0,021
FREEDOMS II – ITT					
N	358		355		
Anteil an Patienten mit Behinderungs- progression n (%)	91 (25,4)		103 (29,0)	0,88 [0,69; 1,11] ^a	0,282

Studie	Behandlungsgruppen			Vergleich Fingolimod/GA vs. Placebo	
	Fingolimod 0,5 mg	GA	Placebo	RR [95 %-KI]	p-Wert
CONFIRM – ITT					
N		350	363		
Anteil an Patienten mit Behinderungs- progression n (%)		55 (15,7)	61 (16,8)	0,94 [0,67; 1,31] ^a	0,694
a: Wert aus eigener Berechnung Quelle: Studienbericht FREEDOMS (74); Studienbericht FREEDOMS II (79); Kappos et al., 2010 (75); Calabresi et al., 2014 (80); Fox et al., 2012 (81); Bericht zum indirekten Vergleich (8)					

In der FREEDOMS-Studie war der Anteil an progressionsfreien Patienten unter Fingolimod signifikant niedriger als unter Placebo. Das Risiko für eine Behinderungsprogression wurde dabei um rund 30 % gesenkt. Der Effekt war in der **FREEDOMS-II**-Studie in der Richtung gleich, wenn auch nicht statistisch signifikant. Glatirameracetat senkte das Risiko einer Behinderungsprogression nur geringfügig und ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-38: Meta-Analyse – Endpunkt *Behinderungsprogression*

Studien	Relatives Risiko (95 % KI)	p-Wert	I ²	Q	p-Wert (Q)
FREEDOMS, FREEDOMS II	0,81 [0,68; 0,97]	0,019	0 %	0,99	0,321
Verwendet wurde das Random-Effects-Modell nach DSL.					

Abbildung 8: Meta-Analyse – Endpunkt *Behinderungsprogression*

In der Meta-Analyse zeigten die Studien **FREEDOMS** und **FREEDOMS II** in Bezug auf den Anteil progressionsfreier Patienten keine Heterogenität.

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.

Tabelle 4-39: Ergebnisse des indirekten Vergleichs – Endpunkt *Behinderungsprogression*

Fingolimod vs. Glatirameracetat			
Studien	Relatives Risiko (SE)	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
FREEDOMS, FREEDOMS II, CONFIRM	0,86 (0,19)	[0,59; 1,26]	0,447

Der indirekte Vergleich zwischen Fingolimod und Glatirameracetat ergab hinsichtlich des Anteils progressionsfreier Patienten keinen signifikant unterschiedlichen Behandlungseffekt.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da für die Studienpopulationen insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegeln (siehe 4.3.2.1.2.1) und auf Ebene des Endpunktes keine Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

4.3.2.1.3.3 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – 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

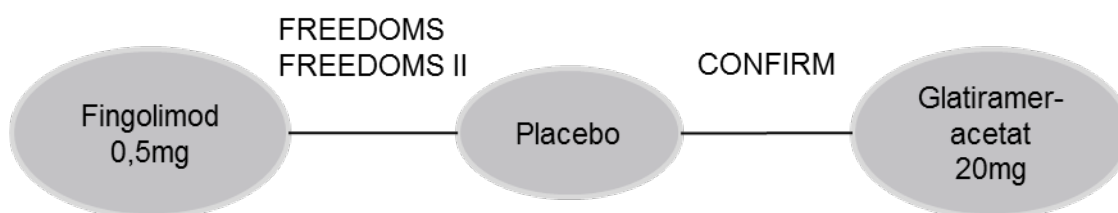
indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-40: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo	Glatirameracetat
2	FREEDOMS	•	•	
	FREEDOMS II	•	•	
1	CONFIRM		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse*

Studie	Operationalisierung
FREEDOMS	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie von Schwangerschaften. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erhoben. 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 wurden analysiert und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE).

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE). • Inzidenz von Studienabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen. • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen nach „Preferred Term“. <p>Für den indirekten Vergleich wird der Anteil an Patienten mit SUE sowie mit Behandlungsabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen herangezogen. Der Behandlungseffekt wird als Relatives Risiko dargestellt.</p>
FREEDOMS II	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie von Schwangerschaften. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erhoben. 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 wurden analysiert und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE). • Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE). • Inzidenz von Studienabbrüchen/Behandlungsabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen. • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen nach „Preferred Term“. <p>Für den indirekten Vergleich wird der Anteil an Patienten mit SUE sowie mit Behandlungsabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen herangezogen. Der Behandlungseffekt wird als Relatives Risiko dargestellt.</p>
CONFIRM	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite monitoriert und dokumentiert. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen festgestellt werden. 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>In der Publikation wurden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE). • Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE). • Inzidenz von Behandlungsabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen. • Inzidenz der häufigsten unerwünschten Ereignissen (UE) . <p>Für den indirekten Vergleich wird der Anteil an Patienten mit SUE sowie mit Behandlungsabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen herangezogen. Der Behandlungseffekt wird als Relatives Risiko dargestellt.</p>

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Unerwünschte Ereignisse* in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Fingolimod vs. Placebo						
FREEDOMS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FREEDOMS II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Glatirameracetat vs. Placebo						
CONFIRM	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **FREEDOMS**-und **FREEDOMS-II**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* als niedrig bewertet, da es 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 festgestellt wurden. Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse 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.

In der **CONFIRM**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* als hoch bewertet, da es auf Studienebene hoch war und die Endpunkterheber nicht verblindet waren. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht festgestellt. Die Kriterien für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* waren im Prüfplan a priori definiert.

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 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsgruppen			Vergleich Fingolimod/GA vs. Placebo	
	Fingolimod 0,5 mg	GA	Placebo	Risk Ratio [95 %-KI]	p-Wert
FREEDOMS – ITT					
N	425		418		
Patienten mit SUE n (%)	43 (10,1)		56 (13,4)	0,76 [0,52; 1,10] ^a	0,141
FREEDOMS II – ITT					
N	358		355		
Patienten mit SUE n (%)	53 (14,8)		45 (12,7)	1,17 [0,81; 1,69] ^a	0,410
CONFIRM – ITT					
N		351	363		
Patienten mit SUE n (%)		60 (17,1)	79 (21,8)	0,79 [0,58; 1,06] ^a	0,117
a: Wert aus eigener Berechnung Quelle: Studienbericht FREEDOMS (74); Studienbericht FREEDOMS II (79); Kappos et al., 2010 (75); Calabresi et al., 2014 (80); Fox et al., 2012 (81); Bericht zum indirekten Vergleich (8)					

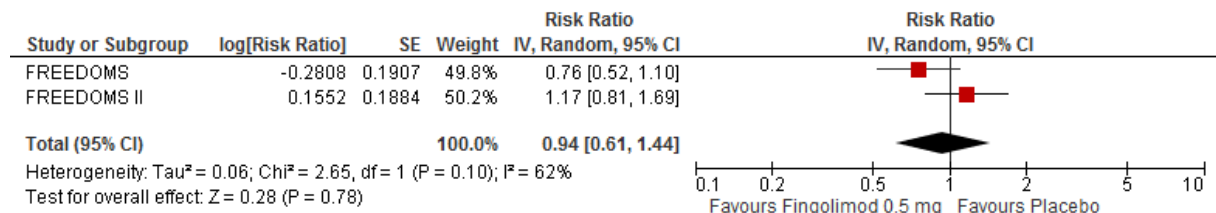
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt *Behandlungsabbrüche aufgrund von UE* aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsgruppen			Vergleich Fingolimod/GA vs. Placebo	
	Fingolimod 0,5 mg	GA	Placebo	RR [95 %-KI]	p-Wert
FREEDOMS – ITT					
N	425		418		
Patienten, die die Studienmedikation aufgrund von UE abgesetzt haben – n (%)	32 (7,5)		32 (7,7)	0,98 [0,61; 1,58] ^a	0,945
FREEDOMS II – ITT					
N	358		355		
Patienten, die die Studienmedikation aufgrund von UE abgesetzt haben – n (%)	66 (18,4)		37 (10,4)	1,77 [1,22; 2,57] ^a	0,003
CONFIRM – ITT					
N		351	363		
Patienten, die die Studienmedikation aufgrund von UE abgesetzt haben – n (%)		35 (10,0)	38 (10,5)	0,95 [0,62; 1,47] ^a	0,827
a: Wert aus eigener Berechnung Quelle: Studienbericht FREEDOMS (74); Studienbericht FREEDOMS II (79); Kappos et al., 2010 (75); Calabresi et al., 2014 (80); Fox et al., 2012 (81); Bericht zum indirekten Vergleich (8)					

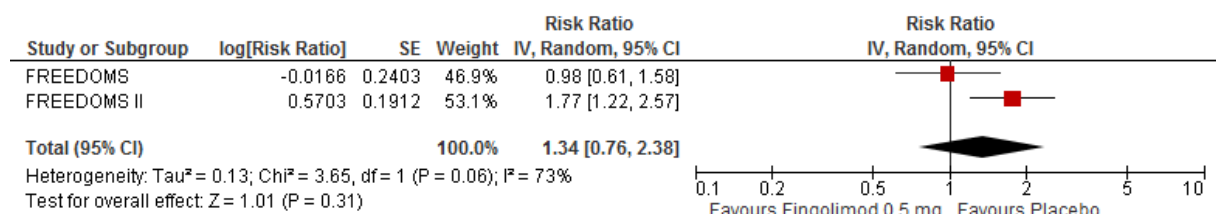
In allen drei Studien traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Verum nicht signifikant häufiger auf als unter Placebo. Fingolimod-Patienten haben in der **FREEDOMS-II**-Studie häufiger die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen als Placebo-Patienten. In der **FREEDOMS**-Studie war hinsichtlich der Abbruchrate kein Unterschied zwischen Fingolimod und Placebo festzustellen. Auch unter einer Behandlung mit Glatirameracetat war die Abbruchrate nicht höher als unter Placebo.

Tabelle 4-45: Meta-Analyse – Endpunkt *Schwerwiegende UE*

Studien	Relatives Risiko (95 %-KI)	p-Wert	I ²	Q	p-Wert (Q)
FREEDOMS, FREEDOMS II	0,94 [0,61; 1,44]	0,777	62 %	2,65	0,104
Verwendet wurde das Random-Effects-Modell nach DSL.					

Abbildung 9: Meta-Analyse – Endpunkt *Schwerwiegende UE*Tabelle 4-46: Meta-Analyse – Endpunkt *Behandlungsabbrüche aufgrund von UE*

Studien	Relatives Risiko (95 %-KI)	p-Wert	I ²	Q	p-Wert (Q)
FREEDOMS, FREEDOMS II	1,34 [0,76; 2,38]	0,314	73 %	3,65	0,056
Verwendet wurde das Random-Effects-Modell nach DSL.					

Abbildung 10: Meta-Analyse – Endpunkt *Behandlungsabbrüche aufgrund von UE*

Die Studien **FREEDOMS** und **FREEDOMS II** waren in Bezug auf die Auswertung der unerwünschten Ereignisse heterogen, Um dieser Heterogenität Rechnung zu tragen, wurde der indirekte Vergleich zu den unerwünschten Ereignissen um zwei Sensitivitätsanalysen ergänzt:

- mit den Daten aus den Studien **FREEDOMS** und **CONFIRM**.
- mit den Daten aus den Studien **FREEDOMS II** und **CONFIRM**.

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.

Tabelle 4-47: Ergebnisse des indirekten Vergleichs – Endpunkt *Schwerwiegende UE*

Fingolimod vs. Glatirameracetat			
Studien	Relatives Risiko (SE)	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
FREEDOMS, FREEDOMS II, CONFIRM	1,20 (0,27)	[0,71; 2,02]	0,501
FREEDOMS, CONFIRM	0,96 (0,25)	[0,59; 1,55]	0,873
FREEDOMS II, CONFIRM	1,49 (0,24)	[0,92; 2,40]	0,103

Tabelle 4-48: Ergebnisse des indirekten Vergleichs – Endpunkt *Behandlungsabbrüche aufgrund von UE*

Fingolimod vs. Glatirameracetat			
Studien	Relatives Risiko (SE)	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
FREEDOMS, FREEDOMS II, CONFIRM	1,41 (0,37)	[0,69; 2,90]	0,350
FREEDOMS, CONFIRM	1,03 (0,33)	[0,54; 1,96]	0,922
FREEDOMS II, CONFIRM	1,86 (0,29)	[1,05; 3,30]	0,035

Weder die Hauptanalyse noch die Sensitivitätsanalysen konnten hinsichtlich der Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einen signifikanten Unterschied zwischen Fingolimod und Glatirameracetat aufzeigen. Behandlungsabbrüche waren gemäß der

Hauptanalyse ebenfalls nicht unterschiedlich häufig. Dies wurde in der Sensitivitätsanalyse auf Basis der **FREEDOMS**- und der **CONFIRM**-Studie bestätigt. Lediglich in der zweiten Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der **FREEDOMS-II**-Studie und der Studie **CONFIRM** zeigte sich ein höheres Risiko für Behandlungsabbrüche unter Fingolimod. Insgesamt betrachtet, ist daher anzunehmen, dass das Risiko für Behandlungsabbrüche unter den beiden Therapien nicht unterschiedlich ist.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da für die Studienpopulationen insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegeln (siehe 4.3.2.1.2.1) und auf Ebene des Endpunktes keine Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

4.3.2.1.3.4 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.

Die verfügbaren Daten waren wie bereits ausgeführt für eine Subgruppenanalyse nicht ausreichend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-49: 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 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-51: 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 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Dieser Abschnitt dient der Darstellung der kardialen Überwachung von Fingolimod, wie sie in den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Fingolimod vom 29. März 2012 durch den G-BA gefordert wurde (4).

Supportiv werden daher in diesem Abschnitt Ergebnisse zur kardialen Sicherheit von Fingolimod aus den Phase-II- und -III-Studien des klinischen Entwicklungsprogramms inklusive deren Extensionen dargestellt. Diese wurden 2012 auch dem CHMP vorgelegt, um die kardiale Sicherheit von Fingolimod 24 Stunden nach Einnahme der ersten Dosis zu beurteilen (90). Betrachtet wird hier nur die zugelassene 0,5 mg-Dosierung. Dargestellt wird auch die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Phase-II- und -III-Studien (70, 71).

Nachdem kardiale Effekte im Entwicklungsprogramm beobachtet werden konnten, hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Studien zur Beurteilung der kardialen Sicherheit, insbesondere zu Therapiebeginn, und zur Beurteilung der Langzeitsicherheit in der täglichen Praxisroutine gestartet. Zu nennen sind in erster Linie die Studien **FIRST** und **START** für die Betrachtung der Effekte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Therapiebeginn und beispielsweise die nicht-interventionelle Studie **PANGAEA** zur Beobachtung von unerwünschten Ereignissen im Behandlungsalltag. Um alle Studien zu identifizieren, die wie die genannten speziell der Beurteilung von Sicherheitsaspekten in der Praxisroutine dienen, wurde systematisch nach Studien mit vergleichbaren Designs (nicht-vergleichende interventionelle und nicht-interventionelle Studien) gesucht. Deren aktuelle Ergebnisse zur kardialen Sicherheit von Fingolimod werden in diesem Abschnitt dargestellt.

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

Primär wurden alle doppel-blinden, randomisierten Phase-II- und -III-Studien des Entwicklungsprogramms sowie deren Extensionen eingeschlossen, die auch vom CHMP in der Fragestellung zur kardialen Sicherheit bewertet wurden (90). Dargestellt wird auch die meta-analytische Zusammenfassung dieser Phase-II- und -III-Studien (70, 71).

Darüber hinaus werden Studien dargestellt, die vom pharmazeutischen Unternehmer speziell zur Beurteilung von Sicherheitsaspekten (**FIRST, START, PANGAEA**) durchgeführt wurden. Recherchen nach Studien mit vergleichbaren Designs und gleicher Zielsetzung dienen der Vervollständigung des Studienpools. Die Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen zur Bewertung der kardialen Sicherheit sind daher wie folgt:

Tabelle 4-52: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen

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 nicht primärer Endpunkt.
Studientyp	Nicht randomisierte, einarmige, prospektive Datenerhebungen.	RCT, vergleichende Studien, retrospektive Datenerhebungen, Compassionate Use.
Studiendauer	Alle	Keine Einschränkung
Publikationstyp	Studienbericht oder Vollpublikation.	Andere als die genannten Publikationstypen (kein Studienbericht oder Vollpublikation).

Merkmal	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		Doppelpublikationen ohne wesentliche Zusatzinformationen werden ausgeschlossen.

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

Tabelle 4-53: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
Studien aus der EMA-Bewertung zur kardialen Sicherheit					
CFTY720D2201	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	Fingolimod 1,25 mg Fingolimod 5 mg Placebo
CFTY720D2201E1	ja	ja	abgeschlossen	bis Markt-einführung	Fingolimod 1,25 mg Fingolimod 5 mg ^b
CFTY720D2301	ja	ja	abgeschlossen	24 Monate	Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg Placebo
CFTY720D2301E1	ja	ja	abgeschlossen	bis Markt-einführung	Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg
CFTY720D2302	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
					IFN-beta 1a i.m. 30 µg
CFTY720D2302E1	ja	ja	abgeschlossen	bis Markteinführung	Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg
CFTY720D2309	ja	ja	abgeschlossen	24 Monate	Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg ^b Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
CFTY720D2309E1	ja	ja	abgeschlossen	bis Markt-einführung	Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg ^b
Weitere Studien^a					
CFTY720D2115	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag (Fingolimod Einnahme seit ≥ 6 Monaten)	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720D2316	ja	ja	abgeschlossen	4 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720D2319	nein	ja	laufend	3 Jahre	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720D2325	nein	ja	abgeschlossen	4 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720D2399	nein	ja	laufend	bis Markt-einführung	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720D2399E1	nein	ja	abgeschlossen	mind. 5 Jahre	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720D2404	nein	ja	laufend	ca. 6 Jahre	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720D2409	nein	ja	laufend	mind. 5 Jahre	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720D2415T	nein	nein	laufend	32 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DDE01	nein	ja	abgeschlossen	6 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DDE02	nein	ja	laufend	5 Jahre	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DDE04T	nein	nein	laufend	24 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DDE08T	nein	nein	laufend	12 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DDE15TS	nein	nein	laufend	3 Jahre	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DDE17	nein	ja	laufend	1 Woche	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DDE18	nein	ja	laufend	mind. 6 Stunden	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DDK01	nein	ja	laufend	36 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DES03	nein	ja	laufend	12 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DFR03	nein	ja	abgeschlossen	4 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DGB04	nein	nein	laufend	12 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DHU01	nein	ja	laufend	3 Jahre	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DIT08	nein	ja	laufend	1 Tag	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DTR01	nein	ja	laufend	12 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DUS04T	nein	nein	laufend	12 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DUS10T	nein	nein	laufend	24 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DUS14T	nein	nein	abgeschlossen	12 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DUS16T	nein	nein	laufend	24 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DUS17T	nein	nein	laufend	24 Monate	Fingolimod 0,5 mg

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
CFTY720DUS18T	nein	nein	laufend	24 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DUS21T	nein	nein	laufend	24 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DUS22T	nein	nein	laufend	24 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DUS24T	nein	nein	laufend	24 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DUS30T	nein	nein	laufend	24 Monate	Fingolimod 0,5 mg
CFTY720DUS32T	nein	nein	laufend	18 Monate	Fingolimod 0,5 mg
a: Alle nicht-vergleichenden Studien/Beobachtungsstudien mit Fingolimod im Anwendungsgebiet, ausgenommen Compassionate-Use-Programme.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-53 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Studienstatus zum 30. Januar 2015 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-53 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: 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
CFTY720D2201	Keine zugelassene Fingolimod-Dosierung
CFTY720D2201E1	Keine zugelassene Fingolimod-Dosierung
CFTY720D2115	Sicherheit ist nicht Endpunkt
CFTY720D2319	Sicherheit ist nicht Endpunkt
CFTY720D2399	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CFTY720D2404	Registerstudie zu Schwangerschaften Sicherheit ist nicht Endpunkt (Endpunkte betreffen Fehlbildungen des Embryos)
CFTY720D2409	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CFTY720D2415T	Laufende Studie ohne Ergebnisse Sicherheit ist nicht Endpunkt
CFTY720DDE01	Sicherheit ist nicht Endpunkt
CFTY720DDE04T	Sicherheit ist nicht Endpunkt
CFTY720DDE08T	Sicherheit ist nicht Endpunkt
CFTY720DDE15TS	Sicherheit ist kein primärer Endpunkt
CFTY720DDE18	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CFTY720DDK01	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CFTY720DES03	Sicherheit ist kein primärer Endpunkt
CFTY720DFR03	Sicherheit ist kein primärer Endpunkt
CFTY720DGB04	Sicherheit ist kein primärer Endpunkt
CFTY720DHU01	Sicherheit ist kein primärer Endpunkt
CFTY720DIT08	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CFTY720DTR01	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CFTY720DUS04T	Sicherheit ist kein primärer Endpunkt
CFTY720DUS10T	Sicherheit ist kein primärer Endpunkt
CFTY720DUS14T	Sicherheit ist kein primärer Endpunkt
CFTY720DUS16T	Sicherheit ist kein primärer Endpunkt
CFTY720DUS17T	Sicherheit ist kein primärer Endpunkt
CFTY720DUS18T	Sicherheit ist kein primärer Endpunkt
CFTY720DUS21T	Sicherheit ist kein primärer Endpunkt
CFTY720DUS22T	Sicherheit ist kein primärer Endpunkt
CFTY720DUS24T	Sicherheit ist kein primärer Endpunkt
CFTY720DUS30T	Sicherheit ist kein primärer Endpunkt
CFTY720DUS32T	Sicherheit ist kein primärer Endpunkt

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-C.

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.

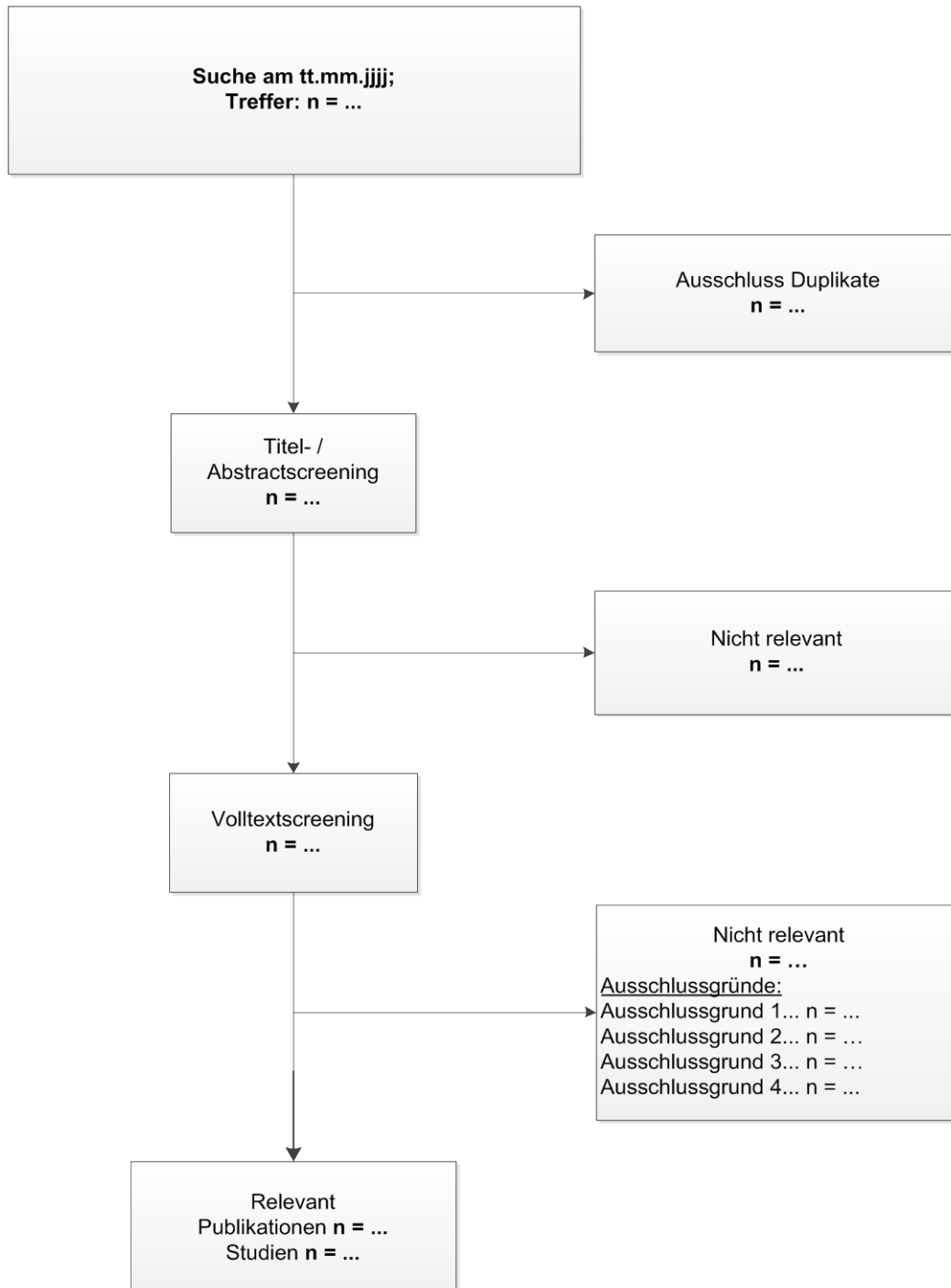


Abbildung 11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

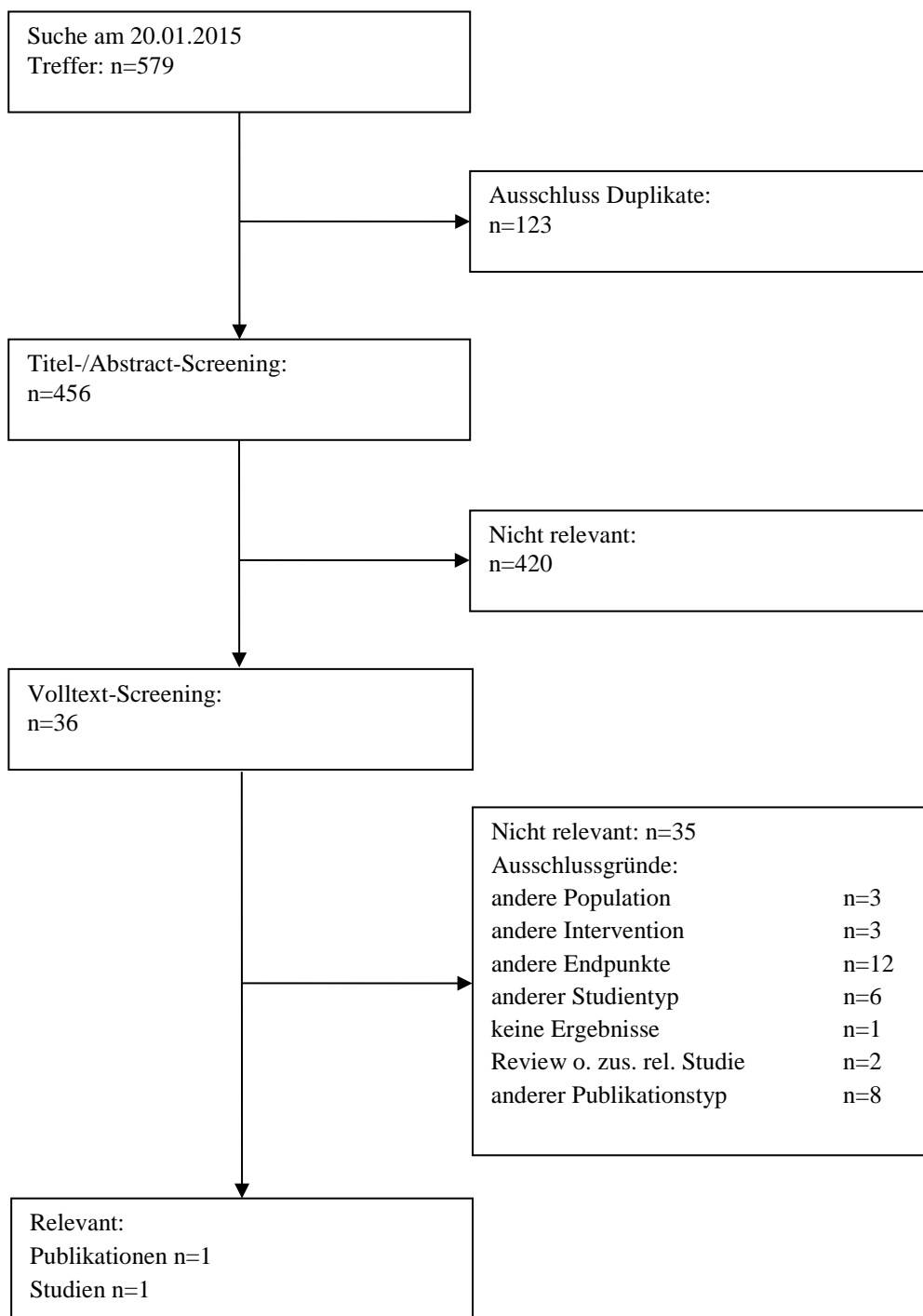


Abbildung 12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fingolimod)

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 4–4) 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 4-55: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharma- zeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CFTY720D2316 (FIRST)	Clinicaltrials: [NCT01127750] (91) ICTRP: [EUCTR2010-019029-32] (92) EUCTR: [EUCTR2010-019029-32] (93) Pharmnet [2010-019029-32] (94)	ja	ja [Gold et al., 2013] (95)	abgeschlossen
CFTY720DDE17 (START)	Clinicaltrials: [NCT01585298] (96) ICTRP: [EUCTR2012-000653-32] (97) [NCT01585298] (98) EUCTR: [2012-000653-32] (99) Pharmnet: [2012-000653-32] (100)	ja	nein	laufend
CFTY720D2399 E1	Clinicaltrials: [NCT01281657] (101) ICTRP: [NCT01281657] (102)	ja	nein	abgeschlossen
CFTY720D2325	Clinicaltrials: [NCT01497262] (103) ICTRP: [NCT01497262] (104)	ja	nein	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharma- zeitischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CFTY720D2399	Clinicaltrials: [NCT01201356] (105) ICTRP: [EUCTR2010-020515-37] (106) EUCTR: [2010-020515-37] (107) Pharmnet: [2010-020515-37] (108)	ja	nein	laufend
CFTY720D2409	Clinicaltrials: [NCT02232061] (109) ICTRP: [NCT02232061] (110) EUCTR: [2014-001241-24] (111)	ja	nein	laufend
IIT-2012-SS	Clinicaltrials: [NCT01704183] (112)	nein	nein	laufend
ANSG 1.8	Clinicaltrials: [NCT02048072] (113) ICTRP: [NCT02048072] (114)	nein	nein	laufend
01062012	EUCTR: [2012-002694-66] (115)	nein	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 4-55 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 14. Januar 2015 ab.

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 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) 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 4-56: 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])
Relevante Studien aus der EMA-Bewertung zur kardialen Sicherheit						
CFTY720D 2301	ja	ja	nein	ja (74)	ja Clinicaltrials: [NCT00289978] (18) ICTRP: [NCT00289978] (19); [EUCTR2005-000365-19] (20) EUCTR: [2005-000365-19] (21) Pharmnet: [EUCTR2005-000365-19] (22)	ja [Kappos et al. 2010; Radue et al., 2012; Devonshire et al., 2012; Kremen-chutzky et al., 2014 ; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014] (70, 71, 75-78)
CFTY720D 2301E1	ja	ja	nein	ja (116)	ja Clinicaltrials: [NCT00662649] (117) ICTRP: [EUCTR2007-004122-24] (118) EUCTR: [2007-004122-24] (119) Pharmnet: [2007-004122-24] (120)	ja [Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014] (70, 71)

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])
CFTY720D 2302	ja	ja	nein	ja (64)	ja Clinicaltrials: [NCT00340834] (13) ICTRP: [NCT00340834] (14) [EUCTR2006-000704-17] (15) EUCTR: [2006-000704-17] (16) Pharmnet: [2006-000704-17] (17)	ja [Cohen et al., 2010 Cohen et al., 2013; Khatri et al., 2011 und 2014 ; Agius et al., 2014; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014 ; Meng et al., 2014; Martinez et al., 2014] (65-73)
CFTY720D 2302E1	ja	ja	nein	ja (121)	ja Clinicaltrials: [NCT00340834] (13) ICTRP: [NCT00340834] (14) [EUCTR2006-000704-17] (15) EUCTR: [2006-000704-17] (16) Pharmnet: [2006-000704-17] (17)	ja [Kathri et al. 2011; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014] (68) (70, 71)
CFTY720D 2309	ja	ja	nein	ja (79)	ja Clinicaltrials: [NCT00355134] (23) ICTRP: [NCT00355134] (24) [EUCTR2008-002096-27] (25) EUCTR: [2008-002096-27] (26)	ja [Calabresi et al., 2014; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014] (70, 71, 80)
CFTY720D 2309E1	ja	ja	nein	ja (122)	ja Clinicaltrials: [NCT00774670] (23) ICTRP: [NCT00774670] (123)	ja [Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014] (70, 71)

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])
Weitere Studien						
CFTY720D 2316	nein	ja	nein	ja (124)	ja Clinicaltrials: [NCT01127750] (91) ICTRP: [EUCTR2010-019029-32] (92) EUCTR: [EUCTR2010-019029-32] (93) Pharmnet: [2010-019029-32] (94)	ja [Gold et al., 2013] (95)
CFTY720D DE17	nein	ja	nein	ja (125)	ja Clinicaltrials: [NCT01585298] (96) ICTRP: [EUCTR2012-000653-32] (97) [NCT01585298] (98) EUCTR: [2012-000653-32] (99) Pharmnet: [2012-000653-32] (100)	nein
CFTY720D DE02	nein	ja	nein	ja (126, 127)	nein	nein
CFTY720D 2399E1	nein	ja	nein	ja (128)	ja Clinicaltrials: [NCT01281657] (101) ICTRP: [NCT01281657] (102)	nein
CFTY720D 2325	nein	ja	nein	ja (129)	ja Clinicaltrials: [NCT01497262] (103) ICTRP: [NCT01497262] (104)	nein
<p>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.</p>						

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-56 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 31. Januar 2015 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-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-57: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studien- dauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Relevante Studien aus der EMA-Bewertung zur kardialen Sicherheit						
CFTY720D2301 FREEDOMS	RCT, doppel- blind, parallel, multizentrisch	Erwachsene mit RRMS 1 Schub im letzten Jahr oder 2 Schübe in den letzten 2 Jahren EDSS 0 – 5,5	Fingolimod 1,25 mg (n = 429) Fingolimod 0,5 mg (n = 425) Placebo (n = 418)	24 Monate	weltweit in 22 Ländern 01/2006 – 07/2009	<u>primär:</u> Krankheitsschübe <u>sekundär:</u> Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE.
CFTY720D2301E1	zunächst RCT, dosis-verblindet später offene einarmige Studie (Extension der FREEDOMS- Studie)	Erwachsene mit RRMS, die zuvor die FREEDOMS- Studie durchlaufen hatten.	vorherige Placebo- Gruppe, dann Fingolimod 1,25 mg (n = 145) oder 0,5 mg (n = 155) Fingolimod 1,25 mg (n = 289) Fingolimod 0,5 mg (n = 331) alle Patienten wurden in der offenen Studienphase auf 0,5 mg umgestellt.	gesamte Behandlungs- dauer variabel bis zum Ende der Studie 06/2011.	weltweit in 22 Ländern 02/2008 – 06/2011 ^a	<u>primär:</u> Krankheitsschübe <u>sekundär:</u> Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE.

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studien- dauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CFTY720D2302 TRANSFORMS	RCT, doppelblind, parallel, multi- zentrisch, double-dummy	Erwachsene mit RRMS 1 Schub im letzten Jahr oder 2 Schübe in den letzten 2 Jahren EDSS 0 – 5,5	Fingolimod 1,25 mg (n = 426) Fingolimod 0,5 mg (n = 431) IFN-beta 1a i.m. (n = 435)	Screening: 1 Monat Behandlung: 12 Monate	weltweit in 18 Ländern 05/2006 – 11/2008	<u>primär:</u> Krankheitsschübe <u>sekundär:</u> Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE.
CFTY720D2302E1	zunächst RCT, dosis-verblindet später offene einarmige Studie (Extension der TRANSFORMS -Studie)	Erwachsene mit RRMS, die zuvor die TRANSFORMS- Studie durchlaufen hatten.	vorherige IFN-beta- 1a-Gruppe, dann Fingolimod 1,25 mg (n = 176) oder 0,5 mg (n = 167) Fingolimod 1,25 mg (n = 330) Fingolimod 0,5 mg (n = 357) alle Patienten wurden in der offenen Studienphase auf 0,5 mg umgestellt.	gesamte Behandlungs- dauer variabel bis zum Ende der Studie 07/2011.	weltweit in 18 Ländern 07/2007 – 07/2011 ^a	<u>primär:</u> Krankheitsschübe <u>sekundär:</u> Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studien- dauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CFTY720D2309 FREEDOMS II	RCT, doppelblind, parallel, multi- zentrisch,	Erwachsene mit RRMS 1 Schub im letzten Jahr oder 2 Schübe in den letzten 2 Jahren EDSS 0 – 5,5	Fingolimod 1,25 mg (n = 370) Fingolimod 0,5 mg (n = 358) Placebo (n = 355)	24 Monate	weltweit in 8 Ländern 06/2006 – 06/2011	<u>primär:</u> Krankheitsschübe <u>sekundär:</u> Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE.
CFTY720D2309E1	zunächst RCT, dosis-verblindet, später offene einarmige Studie (Extension der FREEDOMS-II- Studie)	Erwachsene mit RRMS, die zuvor die FREEDOMS- II-Studie durchlaufen hatten.	vorherige Placebo- Gruppe, dann Fingolimod 1,25 mg (n = 105) oder 0,5 mg (n = 107) Fingolimod 1,25 mg (n = 203) Fingolimod 0,5 mg (n = 217) alle Patienten wurden in der offenen Studienphase auf 0,5 mg umgestellt.	gesamte Behandlungs- dauer variabel bis zum Ende der Studie 08/2011.	weltweit in 8 Ländern 09/2008 – 08/2011 ^a	<u>primär:</u> Krankheitsschübe <u>sekundär:</u> Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung), Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studien- dauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Weitere Studien						
CFTY720D2316 FIRST	offene, einarmige, multizentrische Phase-IIIb- Studie	Erwachsene 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 Kalziumantagoniste n einnahmen.	Fingolimod 0,5 mg (n = 2417)	4 Monate (16 Wochen)	23 Länder in Europa und Australien 05/2010 – 10/2011	Sicherheit und Verträglichkeit mit einem Fokus auf die kardiale Sicherheit.
CFTY720DDE17 START	offene, einarmige, multizentrische Phase-IV-Studie	Erwachsene mit RRMS	Fingolimod 0,5 mg (n = 1573)	1 Woche	Deutschland seit Juni 2012 laufende Studie (Auswertung enthält Patienten- daten bis ein- schließlich 3.12.2014)	Erfassung von kardialen unerwünschten Ereignissen und Überleitungsstörungen während der ersten Applikation von Fingolimod: Inzidenz von Brady- kardien und Bradyarrhythmien binnen von sechs Stunden nach der initialen Gabe; weitere kardiale Ereignisse während der ersten sechs Stunden sowie kardiale UE im Studienverlauf.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studien- dauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CFTY720DDE02 PANGAEA	Nicht-inter- ventionelle Studie (Register)	Erwachsene mit RRMS	Fingolimod (gemäß Fachinformation) (n = 2673)	Langzeit- beobachtung bis zu 60 Monate pro Patient.	Deutschland Seit 13.5.2011 laufende Studie (Auswertung enthält Patienten- daten bis ein- schließlich 3.1.2013)	Evaluation des Sicherheitsprofils in der Langzeitbehandlung.
CFTY720D2399E1	nicht-inter- ventionelle Studie	Erwachsene mit RRMS, die vorher an anderen klinischen Prüfungen mit Fingolimod teilgenommen haben.	Fingolimod 0,5 mg (n = 63)	Langzeit- beobachtung geplant für mindestens 5 Jahre.	USA 02/2011 – 07/2012 ^b	Langzeitsicherheit.
CFTY720D2325	offene, einarmige, multizentrische Phase-IIIb- Studie	Erwachsene mit RRMS	Fingolimod 0,5 mg (n = 162)	4 Monate (16 Wochen)	acht Länder in Südamerika, Asien 02/2012 – 04/2012	Sicherheit und Verträglichkeit mit einem Fokus auf die kardiale Sicherheit.
a: Ab Mai 2010 wurden alle Extensionsstudien nach und nach beendet und den Patienten die Teilnahme an der Studie CFTY720D2399 (LONGTERMS) angeboten.						
b: Die Studie CFTY720D2399E1 wurde vorzeitig abgebrochen und allen Patienten die Teilnahme an der Studie CFTY720D2399 (LONGTERMS) angeboten.						

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2
Relevante Studien aus der EMA-Bewertung zur kardialen Sicherheit		
CFTY720D2301 FREEDOMS	Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich	Placebo
CFTY720D2301E1	Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich	keine Vergleichsgruppe
CFTY720D2302 TRANSFORMS	Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich + Placebo i.m. 1x wöchentlich	IFN-beta 1a i.m. 30 µg, 1x wöchentlich + Placebo 1x täglich
CFTY720D2302E1	Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich	keine Vergleichsgruppe
CFTY720D2309 FREEDOMS II	Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich	Placebo
CFTY720D2309E1	Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich	keine Vergleichsgruppe
Weitere Studien		
CFTY720D2316 FIRST	Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich	keine Vergleichsgruppe
CFTY720DDE17 START	Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich	keine Vergleichsgruppe
CFTY720DDE02 PANGAEA	Fingolimod (gemäß Fachinformation)	keine Vergleichsgruppe
CFTY720D2399E1	Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich	keine Vergleichsgruppe
CFTY720D2325	Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich	keine Vergleichsgruppe
Fingolimod-Gruppen mit nicht zugelassenen Dosierungen (1,25 mg und 5 mg) werden hier und im Folgenden nicht dargestellt.		

Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW ± SD	Geschlecht w/m (%)	Dauer Erkrankung ^a (Jahre) MW ± SD	EDSS MW ± SD
Relevante Studien aus der EMA-Bewertung zur kardialen Sicherheit					
CFTY720D2301 FREEDOMS					
Fingolimod 0,5 mg	425	36,6 ± 8,77	69,6/30,4	8,0 ± 6,60	2,30 ± 1,29
Placebo	418	37,2 ± 8,60	71,3/28,7	8,1 ± 6,35	2,49 ± 1,29

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW ± SD	Geschlecht w/m (%)	Dauer Erkrankung ^a (Jahre) MW ± SD	EDSS MW ± SD
CFTY720D2301E1					
Fingolimod 0,5 mg	331	36,5 ± 8,60	70,7/29,3	8,0 ± 6,55	2,32 ± 1,26
Fingolimod 0,5 mg (zuvor Placebo)	155	38,1 ± 8,26	68,4/31,6	7,8 ± 5,94	2,41 ± 1,32
CFTY720D2302 TRANSFORMS					
Fingolimod 0,5 mg	431	36,7 ± 8,81	65,4/34,6	7,5 ± 6,20	2,24 ± 1,33
IFN-beta 1a i.m.	435	36,0 ± 8,29	67,8/32,2	7,4 ± 6,33	2,19 ± 1,26
CFTY720D2302E1					
Fingolimod 0,5 mg	356	36,5 ± 8,67	66,0/34,0	7,25 ± 6,18	2,24 ± 1,31
Fingolimod 0,5 mg (zuvor IFN-beta 1a i.m.)	167	36,1 ± 8,59	65,3/34,7	7,55 ± 6,47	2,18 ± 1,24
CFTY720D2309 FREEDOMS II					
Fingolimod 0,5 mg	358	40,6 ± 8,39	76,8/23,2	10,4 ± 8,01	2,38 ± 1,33
Placebo	355	40,1 ± 8,42	81,1/18,9	10,6 ± 7,85	2,41 ± 1,31
CFTY720D2309E1					
Fingolimod 0,5 mg	217	40,8 ± 7,96	73,7/26,3	11,0 ± 8,54	2,28 ± 1,32
Fingolimod 0,5 mg (zuvor Placebo)	107	41,1 ± 8,11	79,4/20,6	11,1 ± 8,09	2,37 ± 1,35
Weitere Studien					
CFTY7202316 FIRST					
Fingolimod 0,5 mg	2417	38,4 ± 9,50	73,4/26,6	9,3 ± 6,86	2,4 ± 1,50
CFTY720DDE17 START					
Fingolimod 0,5 mg	1573	39,2 ± 10,35	70,4/29,6	10,0 ± 7,47	2,8 ± 1,57
CFTY720DDE02 PANGAEA					
Fingolimod	2239	39,7 ± 9,81	72,0/27,9	8,3 ± 6,20	3,1 ± 1,68
CFTY720D2399E1					
Fingolimod 0,5 mg	63	44,8 ± 8,16	85,7/14,3	9,3 ± 5,52	k. A.
CFTY720D2325					
Fingolimod 0,5 mg	162	37,3 ± 9,67	70,4/29,6	7,92 ± 6,11	2,62
MW: Mittelwert. N: Anzahl Patienten (ITT). SD: Standardabweichung. k.A.: keine Angabe (Werte wurden nicht erhoben oder können den Studienunterlagen nicht entnommen werden). a: Dauer der Erkrankung: Zeit zwischen ersten Symptomen und Studienbeginn. Quelle: Studienberichte					

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 **FREEDOMS** ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde Studie (9). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit RRMS. Die Behandlungsdauer betrug 24 Monate. Die Studie bestand aus drei Behandlungsarmen: Fingolimod 1,25 mg, Fingolimod 0,5 mg und Placebo. Die Studie **CFTY720D2301E1** ist die Extension zur **FREEDOMS**-Studie. Nachdem Patienten letztere durchlaufen hatten, konnten sie an der Extensionsstudie teilnehmen. Alle Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten, wurden auf die Fingolimod-Dosierungen 1,25 mg bzw. 0,5 mg randomisiert. Später wurden alle Patienten auf die 0,5 mg-Dosis umgestellt.

Die Studie **TRANSFORMS** ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde, double-dummy Studie (9). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit RRMS. Die Behandlungsdauer betrug 12 Monate. Die Studie bestand aus drei Behandlungsarmen. In zwei 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 1x pro Woche eine intramuskuläre Injektion mit 30 µg IFN-beta 1a. Alle Behandlungsgruppen erhielten dazu ein Placebo der jeweils anderen Intervention (Double-Dummy-Design). Die Studie **CFTY720D2302E1** ist die Extension zur **TRANSFORMS**-Studie. Nachdem Patienten letztere durchlaufen hatten, konnten sie an der Extensionsstudie teilnehmen. Alle Patienten, die zuvor die Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m. erhalten hatten, wurden auf die Fingolimod-Dosierungen 1,25 mg bzw. 0,5 mg randomisiert. Später wurden alle Patienten auf die 0,5-mg-Dosis umgestellt.

Die Studie **FREEDOMS II** ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde Studie (9). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit RRMS. Die Behandlungsdauer betrug 24 Monate. Die Studie bestand aus drei Behandlungsarmen: Fingolimod 1,25 mg, Fingolimod 0,5 mg und Placebo. Die Studie **CFTY720D2309E1** ist die Extension zur **FREEDOMS-II**-Studie. Nachdem Patienten letztere durchlaufen hatten, konnten sie an der Extensionsstudie teilnehmen. Alle Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten, wurden auf die Fingolimod-Dosierungen 1,25 mg bzw. 0,5 mg randomisiert. Später wurden alle Patienten auf die 0,5-mg-Dosis umgestellt.

Die Diagnose der MS erfolgte in den genannten Studien über die 2005 revidierten McDonald-Kriterien (17). Die Patienten sollten in den vorangegangenen zwei Jahren mindestens zwei Schübe erfahren haben oder mindestens einen Schub im vergangenen Jahr, der EDSS zu Studienbeginn sollte zwischen 0 und 5,5 liegen. Eine Einschränkung hinsichtlich der Vorbehandlung wurde nicht vorgenommen. Die Studienpopulationen sind in ihren demografischen und anderen Charakteristika zu Studienbeginn, in der Diagnose (19, 20) und in der Vorbehandlung strukturgleich zur RRMS-Population in Deutschland (21, 22). Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Fingolimod ist in den Ländern der EU nur in der Dosierung von 0,5 mg zugelassen. Daher werden Behandlungsarme mit anderen Dosierungen im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Bei allen weiteren 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 (95). 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 bestimmte kardiale Vor- oder Begleiterkrankungen 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 16 Wochen.

In der Studie **START** werden Patienten mit RRMS untersucht, die die erste Dosis von Fingolimod einnehmen. Der Fokus liegt auf der Erfassung von kardialen Ereignissen im Zusammenhang mit dieser ersten Applikation. Die Beobachtungsdauer beträgt eine 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 Zeitpunkt der vorgelegten Interimsanalyse deutlich kürzer ist. Knapp 50 % der Patienten wurden für maximal drei Monate, knapp 45 % für sechs bis neun Monaten und etwas mehr als 5 % für 12 bzw. 15 Monate beobachtet werden.

In der Studie **CFTY720D2399E1** wurden Patienten mit RRMS untersucht, die bereits an anderen Studien mit Fingolimod teilgenommen hatten. Die Patienten waren im Mittel bereits 1.375 Tage (453 bis 1.891 Tage) mit Fingolimod vorbehandelt.

In der Studie **CFTY720D2325** wurden Patienten mit RRMS untersucht, die der allgemeinen RRMS-Population entsprachen. Sie waren nicht mit Fingolimod vorbehandelt. Die Studiendauer betrug 16 Wochen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-60: 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			
CFTY720D2301 FREEDOMS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CFTY720D2301E1	n. z.	n. z.	nein	nein	ja	ja	hoch
CFTY720D2302 TRANSFORMS	ja	ja	ja	ja	nein	ja	niedrig
CFTY720D2302E1	n. z.	n. z.	nein	nein	ja	ja	hoch
CFTY720D2309 FREEDOMS II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CFTY720D2309E1	n. z.	n. z.	nein	nein	ja	ja	hoch
CFTY720D2316 FIRST	n. z.	n. z.	nein	nein	ja	ja	hoch
CFTY720DDE17 START	n. z.	n. z.	nein	nein	ja	ja	hoch
CFTY720DDE02 PANGAEA	n. z.	n. z.	nein	nein	ja	ja	hoch
CFTY720D2399E1	n. z.	n. z.	nein	nein	ja	ja	hoch
CFTY720D2325	n. z.	n. z.	nein	nein	ja	ja	hoch
n. z.: nicht zutreffend, da es sich um nicht-randomisierte, einarmige Studien handelt.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien **FREEDOMS**, **TRANSFORMS** und **FREEDOMS II** 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 wurden. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentralisiert durch ein Interactive Voice Response System (IVRS). Die Studie **TRANSFORMS** wurde nicht nur doppelblind, sondern auch im Double-Dummy-Design durchgeführt. Das heißt, neben dem jeweiligen bei der Randomisierung zugewiesenen Verum erhielten die Patienten zusätzlich noch ein passendes Placebo der alternativen Intervention. In den Studien **FREEDOMS** und **FREEDOMS II** erhielten die Patienten der Placebo-Gruppe ein der Fingolimod-Kapsel entsprechend aussehendes Placebo. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist für Subgruppenanalysen nicht auszuschließen, da die Subgruppen nicht a priori im Prüfplan und im statistischen Analyseplan definiert wurden. Es kann aufgrund der anderen bereits genannten Faktoren jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch die auf Studienebene wirkenden Faktoren relevant verzerrt sind.

Ergebnisse nicht-vergleichender Studien bzw. nicht-interventioneller Studien gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Daher wird für alle weiteren dargestellten Untersuchungen von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Eine Detailbewertung erfolgt nicht.

Die Bewertungsbögen zu den randomisierten Studien sind im Anhang 4-F zu finden.

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 4-61: Operationalisierung des Endpunkts *Kardiale Sicherheit* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CFTY720D2301 FREEDOMS	<p>Die Untersuchungen zur kardialen Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erhoben. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen (z. B. Monitoring während der ersten Gabe, Vitalzeichen und EKG) nach definierten Kriterien festgestellt werden. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Die erste Gabe von Fingolimod wurde über sechs Stunden überwacht. Dabei wurden vor der ersten Gabe und dann stündlich die Herzfrequenz und der Blutdruck gemessen. Ein EKG wurde vor der ersten Gabe und nach sechs Stunden durchgeführt. Patienten durften danach nur entlassen werden, wenn die Herzfrequenz über 50 bpm lag und mindestens 80 % des Baseline-Wertes betrug und wenn das EKG keine bisher</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>unbekannten Auffälligkeiten außer Sinusbradykardie aufzeigte. Der niedrigste gemessene Wert der Herzfrequenz durfte nicht zum Zeitpunkt der Entlassung auftreten und die Patienten mussten frei von Symptomen einer verminderten Herzfrequenz sein. Andernfalls mussten die Patienten weiter beobachtet werden, bis die Entlassungskriterien erfüllt waren. Im Falle einer symptomatischen Erniedrigung der Herzfrequenz während des Monitorings mussten die Patienten über Nacht stationär behalten werden.</p> <p>Weiterhin wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst und ein 12-Kanal EKG wurde an Tag 1, zu Monat 1, 6, 12, 18 und 24 durchgeführt.</p> <p>Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“. • Inzidenz von Bradykardien während der sechsstündigen Überwachung nach der ersten Gabe von Fingolimod. Die Erfassung der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachungsphase erfolgte unabhängig von der UE-Erfassung. Daher konnte es zu unterschiedlichen Angaben bezüglich der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachung und der Inzidenz von Bradykardien, die als UE berichtet wurden, kommen. • Anteil an Patienten, die länger als sechs Stunden nach der ersten Gabe von Fingolimod überwacht werden mussten. • Anteil an Patienten mit AV-Blockierungen während der sechsstündigen Überwachung. • Anteil an Patienten mit relevanter Verlängerung der QTc-Zeit nach der ersten Gabe von Fingolimod.
CFTY720D2301E1	<p>Die Untersuchungen zur kardialen Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erhoben. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen (z. B. Monitoring während der ersten Gabe, Vitalzeichen und EKG) nach definierten Kriterien festgestellt werden. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Die erste Gabe von Fingolimod wurde über sechs Stunden überwacht. Dabei wurden vor der ersten Gabe und dann stündlich die Herzfrequenz und der Blutdruck gemessen. Ein EKG wurde vor der ersten Gabe und nach sechs Stunden durchgeführt. Patienten durften danach nur entlassen werden, wenn die Herzfrequenz über 50 bpm lag und mindestens 80 % des Baseline-Wertes betrug und wenn das EKG keine bisher unbekannt Auffälligkeiten außer Sinusbradykardie aufzeigte. Der niedrigste gemessene Wert der Herzfrequenz durfte nicht zum Zeitpunkt der Entlassung auftreten und die Patienten mussten frei von Symptomen einer verminderten Herzfrequenz sein. Andernfalls mussten die Patienten weiter beobachtet werden, bis die Entlassungskriterien erfüllt waren. Im Falle einer symptomatischen Erniedrigung der Herzfrequenz während des Monitorings mussten die Patienten über Nacht stationär behalten werden.</p> <p>Weiterhin wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst und ein 12-Kanal EKG wurde an Tag 1, d. h. zu Monat 24 bezogen auf die Hauptstudie, zu Monat 25, 30 und weiterhin alle sechs Monate durchgeführt.</p> <p>Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“. • Inzidenz von Bradykardien während der sechsstündigen Überwachung nach der ersten Gabe von Fingolimod. Die Erfassung der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachungsphase erfolgte unabhängig von der UE-Erfassung. Daher konnte es zu unterschiedlichen Angaben bezüglich der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachung und der Inzidenz von Bradykardien, die

Studie	Operationalisierung
	<p>als UE berichtet wurden, kommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten, die länger als sechs Stunden nach der ersten Gabe von Fingolimod überwacht werden mussten. • Anteil an Patienten mit AV-Blockierungen während der sechsstündigen Überwachung. • Anteil an Patienten mit relevanter Verlängerung der QTc-Zeit.
CFTY720D2302 TRANSFORMS	<p>Die Untersuchungen zur kardialen Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erhoben. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen (z. B. Monitoring während der ersten Gabe, Vitalzeichen und EKG) nach definierten Kriterien festgestellt werden. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Die erste Gabe von Fingolimod wurde über sechs Stunden überwacht. Dabei wurden vor der ersten Gabe und dann stündlich die Herzfrequenz und der Blutdruck gemessen. Ein EKG wurde vor der ersten Gabe und nach sechs Stunden durchgeführt. Patienten durften danach nur entlassen werden, wenn die Herzfrequenz über 50 bpm lag und mindestens 80 % des Baseline-Wertes betrug und wenn das EKG keine bisher unbekanntes Auffälligkeiten außer Sinusbradykardie aufzeigte. Der niedrigste gemessene Wert der Herzfrequenz durfte nicht zum Zeitpunkt der Entlassung auftreten und die Patienten mussten frei von Symptomen einer erniedrigten Herzfrequenz sein. Andernfalls müssen die Patienten weiter beobachtet werden, bis die Entlassungskriterien erfüllt waren. Im Falle einer symptomatischen Verminderung der Herzfrequenz während des Monitorings mussten die Patienten über Nacht stationär behalten werden.</p> <p>Weiterhin wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst und ein 12-Kanal EKG wurde an Tag 1, zu Monat 1, 6 und 12 durchgeführt.</p> <p>Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“. • Inzidenz von Bradykardien während der sechstündigen Überwachung nach der ersten Gabe von Fingolimod. Die Erfassung der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachungsphase erfolgte unabhängig von der UE-Erfassung. Daher konnte es zu unterschiedlichen Angaben bezüglich der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachung und der Inzidenz von Bradykardien, die als UE berichtet wurden, kommen. • Anteil an Patienten, die länger als sechs Stunden nach der ersten Gabe von Fingolimod überwacht werden mussten. • Anteil an Patienten mit AV-Blockierungen während der sechsstündigen Überwachung. • Anteil an Patienten mit relevanter Verlängerung der QTc-Zeit nach der ersten bzw. zweiten Gabe von Fingolimod.
CFTY720D2302E1	<p>Die Untersuchungen zur kardialen Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erhoben. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen (z. B. Monitoring während der ersten Gabe, Vitalzeichen und EKG) nach definierten Kriterien festgestellt werden. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Die erste Gabe von Fingolimod wurde über sechs Stunden überwacht. Dabei wurden vor der ersten Gabe und dann stündlich die Herzfrequenz und der Blutdruck gemessen. Ein EKG wurde vor der ersten Gabe und nach sechs Stunden durchgeführt. Patienten durften danach nur entlassen werden, wenn die Herzfrequenz über 50 bpm lag und</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>mindestens 80 % des Baseline-Wertes betrug und wenn das EKG keine bisher unbekanntes Auffälligkeiten außer Sinusbradykardie aufzeigte. Der niedrigste gemessene Wert der Herzfrequenz durfte nicht zum Zeitpunkt der Entlassung auftreten und die Patienten mussten frei von Symptomen einer erniedrigten Herzfrequenz sein. Andernfalls mussten die Patienten weiter beobachtet werden, bis die Entlassungskriterien erfüllt waren. Im Falle einer symptomatischen Verminderung der Herzfrequenz während des Monitorings mussten die Patienten über Nacht stationär behalten werden.</p> <p>Weiterhin wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst und ein 12-Kanal EKG wurde an Tag 1, d. h. zu Monat 12 bezogen auf die Hauptstudie, zu Monat 13, 16, 24 und weiterhin einmal jährlich durchgeführt.</p> <p>Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“.
CFTY720D2309 FREEDOMS II	<p>Die Untersuchungen zur kardialen Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erhoben. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen (z. B. Monitoring während der ersten Gabe, Vitalzeichen und EKG) nach definierten Kriterien festgestellt werden. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Die erste Gabe von Fingolimod wurde über 24 Stunden mittels Holter-EKG überwacht. Zusätzlich wurde vor der ersten Gabe und nach sechs Stunden ein 12-Kanal-EKG durchgeführt. Die Herzfrequenz und der Blutdruck wurden vor der ersten Gabe und dann stündlich gemessen. Wenn die Herzfrequenz über 50 bpm und mindestens 80 % des Baseline-Wertes betrug und wenn das EKG keine bisher unbekanntes Auffälligkeiten außer Sinusbradykardie aufzeigte, konnten die Patienten entlassen werden. Dies durfte nur erfolgen, sofern der niedrigste Wert der Herzfrequenz nicht erst nach sechs Stunden gemessen wurde und die Patienten frei von Symptomen einer verminderten Herzfrequenz waren. Andernfalls mussten die Patienten weiterhin stündlich beobachtet werden, bis die Kriterien erfüllt waren. Die zweite Dosis durfte erst eingenommen werden, sobald das Holter-EKG nach 24 Stunden abgenommen war.</p> <p>Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“. • Inzidenz von Bradykardien während der sechsstündigen Überwachung nach der ersten Gabe von Fingolimod. Die Erfassung der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachungsphase erfolgte unabhängig von der UE-Erfassung. Daher konnte es zu unterschiedlichen Angaben bezüglich der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachung und der Inzidenz von Bradykardien, die als UE berichtet wurden, kommen. • Anteil an Patienten, die länger als sechs Stunden nach der ersten Gabe von Fingolimod überwacht werden mussten. • Anteil an Patienten mit AV-Blockierungen während der sechsstündigen Überwachung. • Anteil an Patienten mit relevanter Verlängerung der QTc-Zeit nach der ersten Gabe von Fingolimod.
CFTY720D2309E1	<p>Die Untersuchungen zur kardialen Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erhoben. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen (z. B. Monitoring während der ersten Gabe, Vitalzeichen und EKG) nach definierten Kriterien</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>festgestellt werden. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Die erste Gabe von Fingolimod wurde über sechs Stunden überwacht. Dabei wurden vor der ersten Gabe und dann stündlich die Herzfrequenz und der Blutdruck gemessen. Ein EKG wurde vor der ersten Gabe und nach sechs Stunden durchgeführt. Wenn die Herzfrequenz über 50 bpm und mindestens 80 % des Baseline-Wertes betrug und wenn das EKG keine bisher unbekanntes Auffälligkeiten außer Sinusbradykardie aufzeigte, konnten die Patienten entlassen werden. Dies durfte nur erfolgen, sofern der niedrigste Wert der Herzfrequenz nicht erst nach sechs Stunden gemessen wurde und die Patienten frei von Symptomen einer erniedrigten Herzfrequenz waren. Andernfalls mussten die Patienten weiter stündlich beobachtet werden, bis die Kriterien erfüllt waren.</p> <p>Weiterhin wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst und ein 12-Kanal EKG wurde an Tag 1, d. h. zu Monat 24 der Hauptstudie, zu Monat 25, 30 und weiterhin einmal jährlich durchgeführt.</p> <p>Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“. • Inzidenz von Bradykardien während der sechsstündigen Überwachung nach der ersten Gabe von Fingolimod. Die Erfassung der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachungsphase erfolgte unabhängig von der UE-Erfassung. Daher konnte es zu unterschiedlichen Angaben bezüglich der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachung und der Inzidenz von Bradykardien, die als UE berichtet wurden, kommen. • Anteil an Patienten, die länger als sechs Stunden nach der ersten Gabe von Fingolimod überwacht werden mussten. • Anteil an Patienten mit AV-Blockierungen während der sechsstündigen Überwachung. • Anteil an Patienten mit relevanter Verlängerung der QTc-Zeit.
CFTY720D2316 FIRST	<p>Die Untersuchungen zur kardialen Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erhoben. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen (z. B. Monitoring während der ersten Gabe, Vitalzeichen und EKG) nach definierten Kriterien festgestellt werden. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Die Patienten wurden angehalten, dem Prüfarzt alle kardialen Symptome mitzuteilen, die während der ersten sechs Stunden nach der ersten Einnahme von Fingolimod auftraten. Einer Überwachung der ersten Fingolimod-Gabe mussten sich Patienten unterziehen, die folgende Charakteristika aufwiesen: wiederkehrende symptomatische Bradykardien oder AV-Block II. Grades in der Anamnese, Herzfrequenz von 45 bis 54 bpm zur Baseline, Einnahme von Beta-Blockern als Begleitmedikation, positiver Tilt-Test nach vasovagaler Synkope.</p> <p>Weiterhin wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst. Zu Beginn (Woche 0) 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 ersten Applikation.
CFTY720DDE17 START	<p>Die Untersuchungen zur kardialen Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erhoben. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen (z. B. Monitoring während der ersten Gabe, Vitalzeichen und EKG) nach definierten Kriterien</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>festgestellt werden. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Die erste Gabe von Fingolimod wurde über sechs Stunden (bzw. mittels 24-Stunden-Holter-EKG in einer Subgruppe, ohne Hospitalisierung) überwacht. Dabei wurden vor der ersten Gabe und dann stündlich die Herzfrequenz und der Blutdruck gemessen. An der Screening-Visite wurde ein EKG durchgeführt. Am Tag der ersten Medikationsapplikation wurde ein EKG direkt vor Verabreichung von Fingolimod durchgeführt, sowie 6 Stunden (und zusätzlich nach 24 Stunden in der entsprechenden Subgruppe) nach Administration. Ein Langzeit-EKG via Telemetrie wurde in den sechs Stunden nach der ersten Gabe von Fingolimod durchgeführt.</p> <p>Wenn ein Patient nach sechs Stunden den niedrigsten Wert der Herzfrequenz aus allen Messungen aufwies, musste die Beobachtung auf weitere zwei Stunden ausgeweitet werden, bis die Herzfrequenz wieder anstieg. Über Nacht beobachtet werden mussten Patienten, die während der ersten sechs Stunden des Monitorings einen AV-Block III. Grades, zum Ende der sechs Stunden eine Herzfrequenz unter 45 bpm, ein QTc-Intervall von mindestens 500 msec oder einen fortdauernden AV-Block II. Grades (Mobitz-Typ-I) oder höher hatten.</p> <p>Zusätzlich wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst. Eine EKG-Messung wurde am Ende der Beobachtung (Tag 7) wiederholt.</p> <p>Der Interimsanalyse zur Studie konnten folgende Ergebnisse entnommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE), die auf ein kardiales Ereignis hindeuten. • Inzidenz von Bradykardien während der sechsstündigen Überwachung nach der ersten Gabe von Fingolimod. Die Erfassung der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachungsphase erfolgte unabhängig von der UE-Erfassung. Daher konnte es zu unterschiedlichen Angaben bezüglich der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachung und der Inzidenz von Bradykardien, die als UE berichtet wurden, kommen. • Anteil an Patienten, die länger als sechs Stunden nach der ersten Gabe von Fingolimod überwacht werden mussten. • Anteil an Patienten mit AV-Blockierungen während der sechsstündigen Überwachung. • Anteil an Patienten mit relevanter Verlängerung der QTc-Zeit.
CFTY720DDE02 PANGAEA	<p>Die Untersuchungen zur kardialen Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erhoben. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen (z. B. Monitoring während der ersten Gabe, Vitalzeichen und EKG) nach definierten Kriterien festgestellt werden. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Patienten wurden gemäß den Angaben der Fachinformation nach der ersten Gabe von Fingolimod überwacht. 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“.
CFTY720D2399E1	<p>Die Untersuchungen zur kardialen Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erhoben. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen (z. B. Monitoring während der ersten Gabe und Vitalzeichen) nach definierten Kriterien festgestellt werden. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Zusätzlich wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst.</p>

Studie	Operationalisierung
	<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“.
CFTY720D2325	<p>Die Untersuchungen zur kardialen Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erhoben. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen (z. B. Monitoring während der ersten Gabe, Vitalzeichen und EKG) nach definierten Kriterien festgestellt werden. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Die erste Gabe von Fingolimod wurde über sechs Stunden überwacht. Dabei wurden vor der ersten Gabe und dann stündlich die Herzfrequenz und der Blutdruck gemessen. Ein EKG wurde vor der ersten Gabe und nach sechs Stunden durchgeführt. Patienten durften danach nur entlassen werden, wenn die Herzfrequenz über 45 bpm lag und wenn das EKG keine bisher unbekanntes Auffälligkeiten aufzeigte. Der niedrigste gemessene Wert der Herzfrequenz durfte nicht zum Zeitpunkt der Entlassung auftreten und die Patienten mussten frei von Symptomen einer verminderten Herzfrequenz sein. Andernfalls mussten die Patienten weiter beobachtet werden, bis die Entlassungskriterien erfüllt waren, ggf. auch über Nacht.</p> <p>Weiterhin wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst und ein 12-Kanal EKG wurde an Tag 1 und Woche zu 16 durchgeführt.</p> <p>Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“. • Anteil an Patienten mit AV-Blockierungen und Sinusbradykardie nach sechsständiger Überwachung.

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.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt *Kardiale Ereignisse* in weiteren Untersuchungen

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

In den Studien **FREEDOMS**, **TRANSFORMS** und **FREEDOMS II** wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als niedrig bewertet, da es 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 festgestellt wurden. Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse 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 (5).

Bei allen weiteren dargestellten Untersuchungen handelt es sich um nicht randomisierte Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind (Studien **FIRST**, **START**, **PANGAEA**, **CFTY720D2325** und **CFTY720D2399E1**) bzw. um Extensionsstudien, die nur bedingt randomisiert sind (Studien **CFTY720D2301E1**, **CFTY720D2302E1** und **CFTY720D2309E1**). Daher gelten die Ergebnisse aufgrund dieser 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 hier dargestellten RCT folgen den CONSORT-Richtlinien. Die Darstellung der Ergebnisse der weiteren nicht-vergleichenden Untersuchungen folgt den Anforderungen des STROBE-Statements, das für nicht-interventionelle Studien angewendet wird. Die ausführliche Darstellung nach CONSORT bzw. STROBE findet sich im Anhang 4-E.

4.3.2.3.3.1.1 Ergebnisse der Studien CFTY720D2301 (FREEDOMS) und 2301E1

Innerhalb von 24 Monaten nach der ersten Einnahme von Fingolimod traten in der Studie **FREEDOMS** bei rund 6 % der Patienten kardiale Ereignisse auf. Die Häufigkeit war dabei zwischen Fingolimod und Placebo vergleichbar. Lediglich Bradykardien traten unter Fingolimod häufiger auf als unter Placebo. Bradykardien (inklusive Sinusbradykardien) waren die häufigsten UE unter Fingolimod-Behandlung und traten bei 1,9 % der Patienten auf. Nur eines der Bradykardie-Ereignisse trat erst im späteren Verlauf der Behandlung auf, also nach dem ersten Behandlungstag. Eine Intervention war nicht erforderlich. Unter den Bradykardien nach der ersten Gabe war lediglich ein Ereignis symptomatisch.

Zwei AV-Blocks I. Grades wurden jeweils in der Fingolimod- und in der Placebo-Gruppe als UE gemeldet, einer davon am ersten Tag der Behandlung unter Fingolimod. Die EKG-Ergebnisse nach sechsständiger Überwachung zeigten einen Fall eines AV-Blocks II. Grades

unter Fingolimod. Im weiteren Verlauf der Studie wurde ein AV-Blocks II. Grades unter Placebo als UE gemeldet.

Relevante Verlängerungen des QTc-Intervalls nach Erstgabe von Fingolimod wurden nur in einem Fall beobachtet.

Der Anteil an Fingolimod-Patienten, bei denen die Überwachung verlängert werden musste, lag bei 10,8 %, lediglich 2,4 % der Patienten mussten über Nacht beobachtet werden. Auch bei 3,3 % der Placebo-Patienten wurde die Überwachung nach der ersten Gabe über sechs Stunden hinaus verlängert.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301 (FREEDOMS)

CFTY720D2301 FREEDOMS	Behandlung	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 425)	Placebo (N = 418)
Kardiale Ereignisse		
Patienten mit Ereignis – n (%)	25 (5,9)	23 (5,5)
Palpitation	5 (1,2)	8 (1,9)
Bradykardie	6 (1,4)	3 (0,7)
Tachykardie	4 (0,9)	4 (1,0)
AV-Block I. Grades	2 (0,5)	2 (0,5)
Arrhythmien	0 (0,0)	1 (0,2)
Angina Pectoris	3 (0,7)	2 (0,5)
AV-Block II. Grades	0 (0,0)	1 (0,2)
Linksschenkelblock	1 (0,2)	0 (0,0)
Rechtsschenkelblock	1 (0,2)	1 (0,2)
Paroxysmale Tachykardie	1 (0,2)	0 (0,0)
Kardiovaskuläre Erkrankung	0 (0,0)	1 (0,2)
Koronare Gefäßerkrankung	0 (0,0)	1 (0,2)
Diastolische Dysfunktion	0 (0,0)	1 (0,2)
Linksventrikuläre Dysfunktion	1 (0,2)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	0 (0,0)	2 (0,5)
Sinusbradykardie	2 (0,5)	0 (0,0)
Ventrikuläre Tachykardie	0 (0,0)	1 (0,2)
Quelle: CSR Tabelle 12-12 (74)		

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechsstündigen Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301 (FREEDOMS)

Behandlung		
CFTY720D2301 FREEDOMS	Fingolimod 0,5 mg (N = 425)	Placebo (N = 418)
Bradykardien^a		
Patienten mit Ereignis – n (%)		
Symptomatische Bradykardie	1 (0,2)	0 (0,0)
Bradykardie (als UE gemeldet)	5 (1,2)	0 (0,0)
Sinusbradykardie (als UE gemeldet)	2 (0,5)	0 (0,0)
Sinusbradykardie aus EKG	20 (4,8)	5 (1,2)
AV-Blockierungen		
AV-Block I. Grades	20 (4,8)	6 (1,5)
AV-Block II. Grades (Mobit-Typ-I)	1 (0,2)	0 (0,0)
QTc-Zeit^b		
> 450 ms (Männer) bzw. > 470 ms (Frauen)	1 (0,2)	0 (0,0)
> 500 ms (Männer) bzw. > 520 ms (Frauen)	0 (0,0)	0 (0,0)
a: Die Erfassung der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachungsphase erfolgte unabhängig von der UE-Erfassung. Daher konnte es zu unterschiedlichen Angaben bezüglich der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachung und der Inzidenz von Bradykardien, die als UE berichtet wurden, kommen.		
b: Korrektur nach Fridericia.		
Quelle: CSR Tabellen 12-33, 12,34 und 12-45 (74)		

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt *Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301 (FREEDOMS)

Behandlung		
CFTY720D2301 FREEDOMS	Fingolimod 0,5 mg (N = 425)	Placebo (N = 418)
Verlängerte Überwachung nach Erstgabe		
Patienten – n (%)		
Entlassung nach sechsstündiger Überwachung	332 (78,1)	356 (85,2)
Überwachung verlängert	46 (10,8)	14 (3,3)
Über Nacht stationär beobachtet	10 (2,4)	0 (0,0)
Quelle: CSR Tabellen 12-44 (74)		

Bei Betrachtung der Extensionsstudie liegt der Anteil der Patienten mit kardialen Ereignissen ebenfalls bei rund 6 %. Nach Erstgabe von Fingolimod traten keine symptomatischen Bradykardien auf, nur ein Patient musste über Nacht beobachtet werden. Bei vier Patienten wurden AV-Blockierungen I. Grades festgestellt, bei einem Patienten ein AV-Block vom Typ 2:1. Lediglich ein Fall einer QTc-Zeit-Verlängerung über 450 ms bzw. 470 ms wurde berichtet.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301E1

CFTY720D2301E1	Behandlung	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 331)	Placebo - Fingolimod 0,5 mg ^a (N = 155)
Kardiale Ereignisse		
Patienten mit Ereignis – n (%)	19 (5,7)	10 (6,5)
Tachykardie	1 (0,3)	0 (0,0)
Sinusbradykardie	1 (0,3)	1 (0,6)
Bradykardie	1 (0,3)	1 (0,6)
Palpitationen	5 (1,5)	3 (1,9)
Angina Pectoris	3 (0,9)	0 (0,0)
Arrhythmien	1 (0,3)	1 (0,6)
AV-Block I. Grades	1 (0,3)	1 (0,6)
Zyanose	1 (0,3)	0 (0,0)
Linksschenkelblock	1 (0,3)	1 (0,6)
Rechtsschenkelblock	1 (0,3)	0 (0,0)
Herzflattern	1 (0,3)	0 (0,0)
Kardiomegalie	2 (0,6)	0 (0,0)
Myokardiale Ischämie	0 (0,0)	1 (0,6)
Paroxysmale Arrhythmie	1 (0,3)	0 (0,0)
Sinustachykardie	0 (0,0)	1 (0,6)
Supraventrikuläre Extrasystole	0 (0,0)	1 (0,6)
Supraventrikuläre Tachykardie	1 (0,3)	0 (0,0)
a: Patienten, die Placebo in der Studie FREEDOMS erhielten, wurden in der Extensions-Studie CFTY720D2301E1 auf Fingolimod umgestellt.		
Quelle: CSR Tabelle 12-8 (116)		

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt *kardiale Ereignisse während der sechsstündigen Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301E1

	Behandlung
CFTY720D2301E1	Placebo – Fingolimod 0,5 mg^a (N = 155)
Bradykardien^b	
Patienten mit Ereignis – n (%)	
Symptomatische Bradykardie	0
Sinusbradykardie aus EKG	0
AV-Blockierungen	
AV-Block I. Grades	4 (2,6)
AV-Block II. Grades Typ Mobitz I	0
AV-Block II. Grades Typ 2:1	1 (0,6)
QTc-Zeit^c	
> 450 ms (Männer) bzw. > 470 ms (Frauen)	1 (0,6) ^d
> 500 ms (Männer) bzw. > 520 ms (Frauen)	0
<p>a: Patienten, die Placebo in der Studie FREEDOMS erhielten, wurden in der Extensions-Studie CFTY720D2301E1 auf Fingolimod umgestellt.</p> <p>b: Die Erfassung der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachungsphase erfolgte unabhängig von der UE-Erfassung. Daher konnte es zu unterschiedlichen Angaben bezüglich der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachung und der Inzidenz von Bradykardien, die als UE berichtet wurden, kommen.</p> <p>c: Korrektur nach Fridericia.</p> <p>d: bezogen auf die gesamte Studiendauer.</p> <p>Quelle: CSR Tabellen 12-26, 12-27 und 12-31 (116)</p>	

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt *Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301E1

	Behandlung
CFTY720D2301E1	Placebo – Fingolimod 0,5 mg (N = 155)
Verlängerte Überwachung nach Erstgabe	
Patienten – n (%)	
Entlassung nach sechsstündiger Überwachung	138 (89,0)
Überwachung verlängert	16 (10,3)
Über Nacht stationär beobachtet	1 (0,6%)

	Behandlung
CFTY720D2301E1	Placebo – Fingolimod 0,5 mg (N = 155)
Quelle: CSR Tabelle 14.3-8.4 (116)	

4.3.2.3.3.1.2 Ergebnisse der Studie CFTY720D2302 (TRANSFORMS) und 2302E1

Innerhalb von zwölf Monaten nach der ersten Einnahme von Fingolimod traten in der Studie **TRANSFORMS** bei rund 4 % der Fingolimod-Patienten und 5,3% der Patienten unter IFN-beta 1a i.m. kardiale Ereignisse auf. Damit war die Häufigkeit kardialer Ereignisse in beiden Gruppen ähnlich. Das häufigste Ereignis in der Fingolimod-Gruppe war eine Bradykardie (inkl. Sinusbradykardie) bei 1,1 % der Patienten. Keiner dieser Fälle wurde nach dem ersten Tag der Behandlung beobachtet. Symptomatische Bradykardien nach der ersten Dosis wurden bei drei Patienten (0,7 %) berichtet.

Zwei AV-Blocks I. Grades sowie ein AV-Block II. Grades unter Fingolimod und drei AV-Blocks I. Grades unter IFN-beta 1a i.m. wurden als UE gemeldet. Die EKG-Überwachung der ersten Dosis ergab eine Häufigkeit von AV-Blockierungen I. Grades von 4,6 % unter Fingolimod bzw. 2,9 % unter IFN-beta 1a i.m und einen AV-Block II. Grades unter Fingolimod. QTc-Zeit-Verlängerungen nach der ersten bzw. zweiten Dosis wurden nur in zwei Fällen, beide unter Fingolimod, beobachtet (Tabelle 4-70).

13,8 % der Fingolimod-Patienten mussten nach der ersten Gabe länger als sechs Stunden überwacht werden, 1,2 % über Nacht. Unter IFN-beta 1a i.m. waren dies 1,4 % bzw. 0,5 % der Patienten.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2302 (TRANSFORMS)

	Behandlung	
CFTY720D2302 TRANSFORMS	Fingolimod 0,5 mg (N = 429)	IFN-beta 1a i.m. (N = 431)
Kardiale Ereignisse		
Patienten mit Ereignis – n (%)	18 (4,2)	23 (5,3)
Bradykardie	4 (0,9)	2 (0,5)
Palpitationen	4 (0,9)	6 (1,4)
AV-Block II. Grades	1 (0,2)	0 (0,0)
Angina Pectoris	1 (0,2)	1 (0,2)
AV-Block I. Grades	2 (0,5)	3 (0,7)
Tachykardie	1 (0,2)	5 (1,2)
Sinusbradykardie	1 (0,2)	1 (0,2)
Ventrikuläre Extrasystolen	1 (0,2)	1 (0,2)

CFTY720D2302 TRANSFORMS	Behandlung	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 429)	IFN-beta 1a i.m. (N = 431)
Supraventrikuläre Extrasystolen	1 (0,2)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,2)
Instabile Angina	0 (0,0)	1 (0,2)
Kardiovaskuläre Erkrankung	1 (0,2)	0 (0,0)
Überleitungsstörung	0 (0,0)	1 (0,2)
Herzklappeninsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,2)
Mitralklappeninsuffizienz	2 (0,5)	0 (0,0)
Mitralklappenprolaps	0 (0,0)	1 (0,2)
Pulmonalklappeninsuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)
Trikuspidalinsuffizienz	2 (0,5)	0 (0,0)
Ventrikuläre Tachykardie	1 (0,2)	0 (0,0)
Wolff-Parkinson-White-Syndrom	1 (0,2)	0 (0,0)

Quelle: CSR Tabelle 14.3.1-1.1 (64)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechsstündigen Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2302 (TRANSFORMS)

CFTY720D2302 TRANSFORMS	Behandlung	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 429)	IFN-beta 1a i.m. (N = 431)
Bradykardien^a		
Patienten mit Ereignis – n (%)		
Symptomatische Bradykardie	3 (0,7)	0
Asymptomatische Bradykardie	1 (0,2)	1 (0,2)
Sinusbradykardie aus EKG	2 (0,5)	0
AV-Blockierungen		
AV-Block I. Grades	19 (4,6)	12 (2,9)
AV-Block II. Grades (Mobitz-Typ-I)	1 (0,2)	0

Behandlung		
CFTY720D2302 TRANSFORMS	Fingolimod 0,5 mg (N = 429)	IFN-beta 1a i.m. (N = 431)
QTc-Zeit^b		
> 450 ms (Männer) bzw. > 470 ms (Frauen)	2 (0,5) ^c	0
> 500 ms (Männer) bzw. > 520 ms (Frauen)	0	0
<p>a: Die Erfassung der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachungsphase erfolgte unabhängig von der UE-Erfassung. Daher konnte es zu unterschiedlichen Angaben bezüglich der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachung und der Inzidenz von Bradykardien, die als UE berichtet wurden, kommen.</p> <p>b: Korrektur nach Fridericia.</p> <p>c: nach der ersten bzw. zweiten Dosis.</p> <p>Quelle: CSR Tabellen 12-28, 12-29 und 12-37 (64)</p>		

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt *Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2302 (TRANSFORMS)

Behandlung		
CFTY720D2302 TRANSFORMS	Fingolimod 0,5 mg (N = 429)	IFN-beta 1a i.m. (N = 431)
Verlängerte Überwachung nach Erstgabe		
Patienten – n (%)		
Entlassung nach sechsständiger Überwachung	368 (85,8)	424 (98,4)
Überwachung verlängert	59 (13,8)	6 (1,4)
Über Nacht stationär beobachtet	5 (1,2)	2 (0,5)
Quelle: Studienbericht Tabelle 12-36 (64)		

Bei Betrachtung der Extensionsstudie liegt der Anteil der Patienten mit kardialen Ereignissen bei rund 6 %. Eine gesonderte Auswertung der kardialen Ereignisse am Tag der Umstellung von IFN-beta 1a i.m. erfolgte in der Studie **CFTY720D2302E1** nicht.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2302E1

CFTY720D2302E1	Behandlung	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 356)	IFN-beta 1a i.m. – Fingolimod 0,5 mg ^a (N = 167)
Kardiale Ereignisse		
Patienten mit Ereignis – n (%)	21 (5,6)	10 (6,0)
Palpitationen	6 (1,7)	3 (1,8)
Tachykardie	6 (1,7)	0 (0,0)
AV-Block I. Grades	1 (0,3)	0 (0,0)
Bradykardie	2 (0,6)	1 (0,6)
Sinustachykardie	1 (0,3)	0 (0,0)
Angina Pectoris	1 (0,3)	0 (0,0)
Sinusbradykardie	0 (0,0)	1 (0,6)
Arrhythmien	0 (0,0)	1 (0,6)
Vorhofflimmern	1 (0,3)	1 (0,6)
Linksschenkelblock	1 (0,3)	0 (0,0)
Rechtsschenkelblock	1 (0,3)	1 (0,6)
Kardiogener Schock	0 (0,0)	1 (0,6)
Zyanose	1 (0,3)	1 (0,6)
Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Wolff-Parkinson-White Syndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
a: Patienten, die IFN-beta 1a i.m. in der Studie TRANSFORMS erhielten, wurden in der Extensions-Studie CFTY720D2302E1 auf Fingolimod umgestellt.		
Quelle: CSR Tabelle 12-8 (121)		

4.3.2.3.3.1.3 Ergebnisse der Studien CFTY720D2309 (FREEDOMS II) und 2309E1

Innerhalb von 24 Monaten nach der ersten Einnahme von Fingolimod traten in der Studie **FREEDOMS II** bei rund 12 % der Patienten kardiale Ereignisse auf. Die Häufigkeit lag damit auf Placebo-Niveau (ebenfalls rund 12 %). Bei drei Fingolimod-Patienten wurden Bradykardien (inklusive Sinusbradykardie) als UE berichtet. Zwei dieser Fälle traten erst nach dem ersten Tag der Behandlung auf. Auch unter Placebo wurden bei drei Patienten eine Bradykardie bzw. Sinusbradykardie als UE berichtet. Während der sechsstündigen Überwachung nach der ersten Gabe wurden bei drei Patienten unter Fingolimod (0,8 %) symptomatische Bradykardien beobachtet, unter Placebo bei einem Patienten (0,3 %).

Zwei AV-Blocks I. Grades wurden unter Fingolimod als UE gemeldet. Die EKG-Überwachung der ersten Gabe ergab eine Häufigkeit von AV-Blockierungen I. Grades von

4,8 % unter Fingolimod und 2,0 % unter Placebo. AV-Blockierung II. Grades wurden nicht berichtet.

Verlängerungen der QTc-Zeit über 450 ms bzw. 470 ms wurden für 0,6 % der Patienten unter Fingolimod und für 0,8 % der Patienten unter Placebo berichtet und waren damit ähnlich häufig.

Eine Verlängerung der Überwachung war bei 14,5 % der Patienten unter Fingolimod und 2,3 % unter Placebo erforderlich. Kein Patient musste über Nacht beobachtet werden.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309 (FREEDOMS II)

CFTY720D2309 FREEDOMS II	Behandlung	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 358)	Placebo (N = 355)
Kardiale Ereignisse		
Patienten mit Ereignis – n (%)	43 (12,0)	43 (12,1)
Palpitationen	13 (3,6)	14 (3,9)
Bradykardie	2 (0,6)	2 (0,6)
AV-Block I. Grades	2 (0,6)	2 (0,6)
Mitralklappeninsuffizienz	4 (1,1)	5 (1,4)
Ventrikuläre Extrasystole	1 (0,3)	3 (0,8)
Tachykardie	0 (0,0)	1 (0,3)
Triskupidalinsuffizienz	4 (1,1)	4 (1,1)
Angina Pectoris	2 (0,6)	7 (2,0)
AV-Block II. Grades	0 (0,0)	1 (0,3)
Herzflattern	4 (1,1)	1 (0,3)
Supraventrikuläre Extrasystolen	0 (0,0)	1 (0,3)
Ventrikuläre Tachykardie	3 (0,8)	2 (0,6)
Mitralklappeninsuffizienz	2 (0,6)	1 (0,3)
Pulmonalklappeninsuffizienz	2 (0,6)	1 (0,3)
Aortenklappen calcifikation	0 (0,0)	1 (0,3)
Aortenklappeninsuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	1 (0,3)	0 (0,0)
Linksschenkelblock	3 (0,8)	0 (0,0)
Rechtsschenkelblock	1 (0,3)	1 (0,3)
Überleitungsstörung	0 (0,0)	1 (0,3)
Zyanose	0 (0,0)	2 (0,6)
Vorhofdilataion links	0 (0,0)	2 (0,6)
Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)

CFTY720D2309 FREEDOMS II	Behandlung	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 358)	Placebo (N = 355)
Perikarderguss	1 (0,3)	0 (0,0)
Perikarditis	1 (0,3)	0 (0,0)
Sinusarrhythmie	0 (0,0)	1 (0,3)
Sinusbradykardie	1 (0,3)	1 (0,3)
Supraventrikuläre Tachykardie	2 (0,6)	1 (0,3)
Triskupidalinsuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)
Quelle: CSR Tabelle 12-13 (79)		

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechstündigen Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309 (FREEDOMS II)

CFTY720D2309 FREEDOMS	Behandlung	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 358)	Placebo (N = 355)
Bradykardien^a		
Patienten mit Ereignis – n (%)		
Symptomatische Bradykardie	3 (0,8)	1 (0,3)
Asymptomatische Bradykardie	1 (0,3)	0
Bradykardie (als UE gemeldet)	1 (0,3)	0
Sinusbradykardie (als UE gemeldet)	0	0
Sinusbradykardie aus EKG	15 (4,2)	2 (0,6)
AV-Blockierungen		
AV-Block I. Grades	17 (4,8)	7 (2,0)
AV-Block II. Grades	0	0
QTc-Zeit^b		
> 450 ms (Männer) bzw. > 470 ms (Frauen)	2 (0,6)	3 (0,8)
> 500 ms (Männer) bzw. > 520 ms (Frauen)	0	1 (0,3)
a: Die Erfassung der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachungsphase erfolgte unabhängig von der UE-Erfassung. Daher konnte es zu unterschiedlichen Angaben bezüglich der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachung und der Inzidenz von Bradykardien, die als UE berichtet wurden, kommen.		
b: Korrektur nach Fridericia.		
Quelle: CSR Tabellen 12-34, 12-35 und 12-46 (79)		

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt *Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309 (FREEDOMS II)

CFTY720D2309 FREEDOMS II	Behandlung	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 358)	Placebo (N = 355)
Verlängerte Überwachung nach Erstgabe		
Patienten – n (%)		
Entlassung nach sechsständiger Überwachung	306 (85,5)	347 (97,7)
Überwachung verlängert	52 (14,5)	8 (2,3)
Über Nacht stationär beobachtet	0	0
Quelle: CSR Tabelle 12-45 (79)		

Bei Betrachtung der Extensionsstudie liegt der Anteil der Patienten mit kardialen Ereignissen bei rund 2 bis 5 %. Symptomatische Bradykardien am Tag der Umstellung von Placebo auf Fingolimod wurden bei zwei Patienten (1,9 %) beobachtet. AV-Blockierungen I. Grades traten bei 4,8 % der Patienten nach der ersten Gabe von Fingolimod auf. AV-Blockierungen II. Grades wurden nicht beobachtet, eine Verlängerung der QTc-Zeit bei einem Patienten.

Zehn Patienten (9,3 %) mussten länger als sechs Stunden überwacht werden, einer davon auch über Nacht.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309E1

CFTY720D2309E1	Behandlung	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 217)	Placebo – Fingolimod 0,5 mg ^a (N = 107)
Kardiale Ereignisse		
Patienten mit Ereignis – n (%)	5 (2,3)	5 (4,7)
Palpitationen	3 (1,4)	3 (2,8)
AV-Block I. Grades	0 (0,0)	1 (0,9)
Herzflattern	0 (0,0)	1 (0,9)
Linksschenkelblock	1 (0,5)	0 (0,0)
Ventrikuläre Extrasystolen	1 (0,5)	1 (0,9)
a: Patienten, die Placebo in der Studie FREEDOMS II erhielten, wurden in der Extensions-Studie CFTY720D2309E1 auf Fingolimod umgestellt.		
Quelle: CSR Tabelle 12-8 (122)		

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechsstündigen Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309E1

	Behandlung
CFTY720D2309E1	Placebo – Fingolimod 0,5 mg^a (N = 107)
Bradykardien^b	
Patienten mit Ereignis – n (%)	
Symptomatische Bradykardie	2 (1,9)
Asymptomatische Bradykardie	2 (1,9)
Sinusbradykardie aus EKG	0
AV-Blockierungen	
AV-Block I. Grades	5 (4,8)
AV-Block II. Grades	0
QTc-Zeit^c	
> 450 ms (Männer) bzw. > 470 ms (Frauen)	1 (0,9) ^d
> 500 ms (Männer) bzw. > 520 ms (Frauen)	0
<p>a: Patienten, die Placebo in der Studie FREEDOMS erhielten, wurden in der Extensions-Studie CFTY720D2301E1 auf Fingolimod umgestellt.</p> <p>b: Die Erfassung der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachungsphase erfolgte unabhängig von der UE-Erfassung. Daher konnte es zu unterschiedlichen Angaben bezüglich der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachung und der Inzidenz von Bradykardien, die als UE berichtet wurden, kommen.</p> <p>c: Korrektur nach Fridericia.</p> <p>d: bezogen auf die gesamte Extensionsstudie.</p> <p>Quelle: CSR Tabellen 12-23, 12-24, 12-29 (122)</p>	

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt *Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309E1

	Behandlung
CFTY720D2309E1	Placebo – Fingolimod 0,5 mg (N = 107)
Verlängerte Überwachung nach Erstgabe	
Patienten – n (%)	
Entlassung nach sechsstündiger Überwachung	97 (90,7)
Überwachung verlängert	10 (9,3)
Über Nacht stationär beobachtet	1 (0,9)

	Behandlung
CFTY720D2309E1	Placebo – Fingolimod 0,5 mg (N = 107)
Quelle: CSR Tabelle 12-28 (122)	

4.3.2.3.3.1.4 Ergebnisse der Meta-Analyse

Eine gepoolte Auswertung der Studien **FREEDOMS**, **TRANSFORMS** und **FREEDOMS II** zur kardialen Symptomatik bei Behandlungsbeginn zeigt ein vorübergehendes Absinken der Herzfrequenz ungefähr vier bis fünf Stunden nach der ersten Dosis. Dabei sank die Frequenz um maximal acht Schläge pro Minute. Insgesamt nur 0,6 % der Patienten zeigten eine symptomatische Bradykardie, die aber zumeist nur mild oder mäßig ausgeprägt war. AV-Blocks II. Grades traten bei 0,2 % der Patienten auf, alle vom Typ Wenckebach (Mobitz Typ I). Symptomatische Bradykardien und AV-Blocks II. Grades waren damit insgesamt selten. Nur in einem Fall war eine Bradykardie unter Fingolimod behandlungsbedürftig. Die Mehrheit der Patienten konnte nach der sechsständigen Überwachung entlassen werden. Nur 13 % der Fingolimod-Patienten mussten länger beobachtet werden (Placebo 2,8 %; IFN-beta 1a i.m. 1,4 %). Für 1,2 % der Fingolimod-Patienten und für 0,5 % der Patienten unter IFN-beta 1a i.m. musste die Überwachung über Nacht ausgedehnt werden. Für Placebo-Patienten war dies nicht erforderlich (71).

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der Überwachungsphase nach der ersten Gabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gepoolte Auswertung

	Behandlung		
	Fingolimod 0,5 mg (N = 1212)	Placebo (N = 773)	IFN-beta-1a i.m. (N = 431)
Kardiale Ereignisse			
Patienten mit Ereignis – n (%)			
Überleitungsstörungen	86 (7,2)	33 (4,3)	19 (4,5)
AV-Block I. Grades	56 (4,7)	13 (1,7)	12 (2,9)
AV-Block II. Grades (Mobitz Typ I)	2 (0,2)	0	0
AV-Block II. Grades (Mobitz Typ II)	0	0	0
AV-Block II. Grades (Typ 2:1)	0	0	0
AV-Block III. Grades	0	0	0
Symptomatische Bradykardie	7 (0,6)	1 (0,1)	0
Behandlungsbedürftige Bradykardie	1 (0,1)	0	0
Quelle: Di Marco et al. 2014 (71)			

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt *Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gepoolte Auswertung

	Behandlung		
	Fingolimod 0,5 mg (N = 1212)	Placebo (N = 773)	IFN-beta-1a i.m. (N = 431)
Verlängerte Überwachung nach Erstgabe			
Patienten – n (%)			
Entlassung nach sechsständiger Überwachung	1006 (83,0)	703 (90,9)	422 (97,9)
Überwachung verlängert	157 (13,0)	22 (2,8)	6 (1,4)
Über Nacht stationär beobachtet	15 (1,2)	0	2 (0,5)
Quelle: Di Marco et al. 2014 (71)			

4.3.2.3.3.1.5 Ergebnisse der Studie CFTY720D2316 (FIRST)

Die Inzidenz kardialer UE lag bei 4 %. Am häufigsten traten Palpitationen (1,2 %) und Bradykardien auf (0,7 %).

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 sechs Stunden nach Applikation assoziiert.

Eine Analyse der Studie **FIRST** nach Vor-/Begleiterkrankung bzw. Begleitmedikation weist 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.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2316 (FIRST)

	Behandlung
CFTY720D2316 FIRST	Fingolimod 0,5 mg (N = 2415)
Kardiale Ereignisse^a	
Patienten mit Ereignis – n (%)	96 (4,0)
Palpitationen	30 (1,2)
Bradykardie	18 (0,7)

	Behandlung
CFTY720D2316 FIRST	Fingolimod 0,5 mg (N = 2415)
Tachykardie	12 (0,5)
Kardiovaskuläre Erkrankung	8 (0,3)
Angina Pectoris	6 (0,2)
AV-Block II. Grades	5 (0,2)
Ventrikuläre Extrasystolen	5 (0,2)
Ventrikuläre Tachykardie	3 (0,1)
Extrasystolen	2 (0,1)
Sinusbradykardie	2 (0,1)
Arrhythmie	1 (0,0)
AV-Block	1 (0,0)
AV-Block I. Grades	1 (0,0)
Linksschenkelblock	1 (0,0)
Rechtsschenkelblock	1 (0,0)
Kardiales Asthma	1 (0,0)
Kardiale Erkrankung	1 (0,0)
Linksventrikuläre Hypertrophie	1 (0,0)
Tachyarrhythmie	1 (0,0)
a: Es sind alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens einem Patienten an Tag 1 oder 2 nach der ersten Einnahme von Fingolimod 0,5 mg auftraten.	
Quelle: Studienbericht Tabelle 12-4 (124)	

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE nach der ersten bzw. zweiten Gabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2316 (FIRST)

Behandlung					
CFTY720D2316 FIRST		Fingolimod 0,5 mg (N = 2415)			
Betrachtete Subgruppe					
Kardiale Ereignisse^a	Gesamt (N = 2415)	Ohne vorbestehende kardiale Auffälligkeiten (N = 2120)	Vorbestehende kardiale Auffälligkeiten (N = 295)	Keine Beta- Blocker oder Calcium- Kanal- Blocker (N = 2295)	Beta-Blocker oder Calcium- Kanal- Blocker (N = 120)
Patienten mit Ereignis – n (%)	49 (2,0)	42 (2,0)	7 (2,4)	42 (1,8)	7 (5,8)
Bradykardie	15 (0,6)	11 (0,5)	4 (1,4)	11 (0,5)	4 (3,3)
Palpitationen	14 (0,6)	14 (0,7)	0	14 (0,6)	0
AV-Block II. Grades	5 (0,2)	5 (0,2)	0	5 (0,2)	0
a: Es sind alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens einem Patienten an Tag 1 oder 2 nach der ersten Einnahme von Fingolimod 0,5 mg auftraten.					
Quelle: Gold et al. 2013 – Tabelle 2 (95)					

4.3.2.3.3.1.6 Ergebnisse der Studie CFTY720DDE17 (START)

In der Studie **START** wurden für insgesamt 7,18 % der Patienten UE berichtet, die auf kardiale Ereignisse hinweisen.

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 sechs Stunden nach Applikation assoziiert. Innerhalb dieser Zeitspanne zeigten 0,64 % der Patienten eine Bradykardie mit einer Herzfrequenz unter 45 Schlägen pro Minute. Die minimale Herzfrequenz lag bei 39 Schlägen pro Minute. Bradykardien, wie sie während der Behandlungsinitiierung beobachtet wurden, sind also milder Natur. Sie liegen weit über dem kritischen Wert von 30 Schlägen pro Minute, ab dem bei einem ansonsten kardiovaskulär gesunden Patienten mit Beeinträchtigungen der kardialen Auswurfraction gerechnet werden muss. Dementsprechend wurden auch keine kardialen Symptome wie Synkopen oder Dyspnoen beobachtet. Nur ein Patient berichtete über Symptome der Bradykardie. Dies waren Beschwerden im Brustbereich und Fatigue. Eine Woche nach Behandlungsbeginn hatte keiner der Patienten eine Herzfrequenz von unter 45 Schlägen pro Minute.

AV-Blockierungen I. Grades traten bei 5,7 % der Patienten auf. AV-Blockierungen II. Grades wurden bei insgesamt 22 Patienten (1,4 %) beobachtet. Davon waren 20 Fälle vom Typ Mobitz I, einer vom Typ Mobitz II und fünf vom Typ 2:1, wobei vier der Patienten mit 2:1-

Blockierungen auch einen AV-Block vom Typ Mobitz I hatten. Die beurteilenden Kardiologen konnten in den Holter-EKGs keine Pausen erkennen. Von einer Pause spricht man dabei bei einer Unterbrechung über drei Sekunden bei Patienten mit Sinusrhythmus. Diese Beurteilung wird durch die klinische Beobachtung unterstützt: Alle AV-Blockierungen waren asymptomatisch.

Eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf über 450 bzw 470 msec wurde bei 0,3 % der Patienten beschrieben, kein Fall davon lag über 500 msec. Damit war kein Fall der QTc-Zeit-Verlängerungen kritisch.

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 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720DDE17 (START)

	Behandlung
CFTY720DDE17 START	Fingolimod 0,5 mg (N = 1573)
Kardiale Ereignisse (UE)	
Patienten mit Ereignis – n (%)	113 (7,18)
Angina Pectoris	4 (0.25)
Engegefühl im Brustkorb	11 (0.70)
Schwindelgefühl	30 (1.91)
Atemnot	7 (0.45)
Müdigkeit	51 (3.24)
Palpitationen	6 (0.38)
Synkopen	2 (0.13)
Drehschwindel	14 (0.89)
Verschwommenes Sehen	5 (0.32)
Quelle: START Zwischenbericht – Tabelle 9-13 (125)	

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechsstündigen Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720DDE17 (START)

	Behandlung
CFTY720DDE17 START	Fingolimod 0,5 mg (N = 1573)
Bradykardien	
Patienten mit Ereignis – n (%)	
Puls < 45 bpm	10 (0,64)
Symptomatische Bradykardie	1 (0,06)
AV-Blockierungen	
Patienten mit Ereignis – n (%)	
AV-Block I. Grades	81 (5,72)
AV-Block II. Grades (Mobitz Typ I)	20 (1,27)
AV-Block II. Grades Typ 2:1	5 (0,32)
AV-Block II. Grades (Mobitz Typ II)	1 (0,06)
AV-Block III. Grades	0
QTc-Zeit^a	
> 450 ms (Männer) bzw. > 470 ms (Frauen)	5 (0,3) ^b
> 500 ms (Männer) bzw. > 520 ms (Frauen)	0
a: Korrektur nach Fridericia.	
b: über die gesamte Studiendauer.	
Quelle: START Zwischenbericht Tabellen 9-5, 9-11 und Abschnitt 9.4.4 (125)	

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt *Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720DDE17 (START)

	Behandlung
CFTY720DDE17 START	Fingolimod 0,5 mg (N = 1573)
Verlängerte Überwachung nach Erstgabe	
Patienten – n (%)	
Entlassung nach sechsstündiger Überwachung	1433 (91,1)
Überwachung verlängert	140 (8,9)
Über Nacht stationär beobachtet	20 (1,3)
Quelle: START-Zwischenbericht Tabelle 1.2-1 (125)	

4.3.2.3.1.7 Ergebnisse der Studie CFTY720DDE02 (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 in dieser Zwischenauswertung von etwa 10 Monaten können noch keine validen Aussagen zur Langzeitanwendung gemacht werden.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720DDE02 (PANGAEA)

	Behandlung
CFTY720DDE02 PANGAEA	Fingolimod 0,5 mg (N = 2239)
Kardiale Ereignisse	
Patienten mit Ereignis – n (%)	58 (2,6)
Bradykardie	24 (1,1)
Bradyarrhythmien (inklusive Störungen der Reizleitung) nach der ersten Medikationsapplikation	
Patienten mit Ereignis – n (%)	
Bradykardie	24 (1,1)
Erniedrigte Herzfrequenz	7 (0,3)
AV-Block II. Grades	6 (0,3)
Arrhythmie	5 (0,2)
Sinusbradykardie	3 (0,1)
AV-Block I. Grades	1 (0,0)
Unregelmäßige Herzfrequenz	1 (0,0)
Quelle: PANGAEA Interim Report – Tabelle 12-3 und 12-9 (126)	

4.3.2.3.3.1.8 Ergebnisse der Studie CFTY720D2399E1

Bei den 63 Patienten der Studie **CFTY720D2399E1** wurden keine kardialen Ereignisse beobachtet.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2399E1

	Behandlung
CFTY720D2399E1	Fingolimod 0,5 mg (N = 63)
Kardiale Ereignisse	
Patienten mit Ereignis – n (%)	0
Quelle: CSR Tabelle 14.3.1-1.1 (128)	

4.3.2.3.3.1.9 Ergebnisse der Studie CFTY720D2325

Innerhalb von 16 Wochen nach der ersten Einnahme von Fingolimod traten in der Studie CFTY720D2325 bei insgesamt 4,3 % der Patienten kardiale Ereignisse auf. Am häufigsten wurden Bradykardien (bei 3,7 % der Patienten) berichtet. Fünf dieser sechs Fälle wurden am ersten Tag der Behandlung beobachtet. Keiner der Patienten hatte Symptome der Bradykardie bemerkt, eine Behandlung war in keinem Fall nötig.

Am ersten Tag der Behandlung wurden bei sechs Patienten eine Sinusbradykardie im EKG bzw. bei drei Patienten ein AV-Block I. Grades beobachtet.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheit) – Studie: CFTY720D2325

	Behandlung
CFTY720D2325	Fingolimod 0,5 mg (N = 162)
Kardiale Ereignisse	
Patienten mit Ereignis – n (%)	7 (4,3)
Bradykardie – n (%)	6 (3,7)
Angina Pectoris – n (%)	1 (0,6)
Quelle: CSR Tabelle 12-4 (129)	

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechsstündigen Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheit) – Studie: CFTY720D2325

	Behandlung
CFTY720D2325	Fingolimod 0,5 mg (N = 162)
Bradykardien^a	
Patienten mit Ereignis – n (%)	
Sinusbradykardie	3 (1,9)
AV-Blockierungen	
Patienten mit Ereignis – n (%)	
AV-Block I. Grades	6 (3,7)
a: Die Erfassung der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachungsphase erfolgte unabhängig von der UE-Erfassung. Daher konnte es zu unterschiedlichen Angaben bezüglich der Inzidenz von Bradykardien während der Überwachung und der Inzidenz von Bradykardien, die als UE berichtet wurden, kommen. Quelle: CSR Tabelle 12-15 (129)	

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 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben

Für die relevante Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, wurde ein indirekter Vergleich von Fingolimod mit Glatirameracetat durchgeführt. Für diese Subpopulation stellen sich die Ergebnisse wie folgt dar:

Tabelle 4-90: Zusammenfassung der Ergebnisse aus indirektem Vergleich – RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben

Endpunkte zu Monat 24	Fingolimod 0,5 mg vs. Glatirameracetat	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Krankheitsschübe		
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	Rate Ratio = 0,68 [0,54; 0,86]	0,001
• Anteil schubfreier Patienten	RR = 1,25 [1,06; 1,48]	0,008
Behinderungsprogression (EDSS)		
• Anteil an Patienten mit Behinderungsprogression	RR = 0,86 [0,59; 1,26]	0,447
Unerwünschte Ereignisse		
• Anteil an Patienten mit SUE	RR = 1,20 [0,71; 2,02]	0,501
• Anteil an Patienten mit Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE	RR = 1,41 [0,69; 2,90]	0,350

Eine Überlegenheit von Fingolimod gegenüber Glatirameracetat zeigte sich im folgenden Endpunkt:

- **Krankheitsschübe:**
Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter Glatirameracetat (Rate Ratio = 0,68; $p = 0,001$). Der Anteil schubfreier Patienten zu Monat 24 war unter Fingolimod um 25 % höher (RR = 1,25; $p = 0,008$).

Eine Analyse insbesondere auch auf Ebene einzelner bedeutsamer unerwünschter Ereignisse war aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht möglich.

Kardiale Sicherheit

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus vorangegangenen Phase-III-Studien und dem bekannten Sicherheitsprofil von Fingolimod war auch in den beschriebenen Studien zur Sicherheit die Applikation der ersten Fingolimod-Dosis mit einem vorübergehenden meist asymptomatischen Absinken der Herzfrequenz assoziiert; dies meist innerhalb der ersten sechs Stunden nach Applikation. Insgesamt war das Auftreten von Bradykardien und AV-Blocks jedoch selten.

Die Analyse der Daten zur kardialen Sicherheit weist zum gegenwärtigen Zeitpunkt darauf hin, dass während einer Therapie mit Fingolimod 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 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Ein indirekter Vergleich wurde zur Bewertung des Zusatznutzens in der Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, durchgeführt. Zwar war aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit nur eine Auswertung auf Basis der Studienpopulationen ohne Einschränkung auf die betrachtete Subpopulation möglich. Die Studienpopulationen sind aber gemäß der Auswertungen zur **FREEDOMS-** und **FREEDOMS-II-**Studie in ihren Charakteristika mit der relevanten Subpopulation vergleichbar. Der indirekte Vergleich erlaubt also aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, des Vergleichsarms, der im Anwendungsgebiet patientenrelevanten erhobenen Endpunkte und der Studiendauer eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige (≥ 1 Jahr) Vorbehandlung mit IFN-beta erhalten haben. Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene war niedrig.

Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft des indirekten Vergleichs ist somit insgesamt hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, 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.

Für RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, bestehen ein medizinischer Nutzen und ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat.

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten Krankheitsschüben und des Anteils schubfreier Patienten zu Monat 24 signifikant überlegen (Tabelle 4-91).

Tabelle 4-91: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte – Patienten mit IFN-beta \geq 1 Jahr

RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (\geq 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben	
Endpunkt	Zusatznutzen Fingolimod vs. Glatirameracetat
Morbidität	
Krankheitsschübe	
<ul style="list-style-type: none"> Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe zu Monat 24 Anteil schubfreier Patienten zu Monat 24 	+
Behinderungsprogression (EDSS)	
<ul style="list-style-type: none"> Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 24 	=
Unerwünschte Ereignisse	
<ul style="list-style-type: none"> SUE Abbruch wegen UE 	=
+ Fingolimod signifikant überlegen ($p < 0,05$).	
(+) Fingolimod tendenziell überlegen ($p \geq 0,05$ und $p < 0,10$).	
= kein Unterschied zwischen Fingolimod und Glatirameracetat ($p > 0,10$).	
(-) 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 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta (\geq 1 Jahr) erhalten haben.	gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Für die Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Behandlung mit IFN-beta erhalten haben, lag kein RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Zustimmung zur Durchführung einer entsprechenden Studie wurde von der zuständigen federführenden Ethikkommission nicht gewährt. Als Begründung wurde angeführt, dass Glatirameracetat und IFN-beta milden und moderaten Verlaufsformen der RRMS vorbehalten seien. Die Zielpopulation allerdings besteht aus Patienten mit hochaktivem Krankheitsverlauf. Der Kontrollgruppe werde damit eine erprobte und indizierte Therapie vorenthalten (2).

Da keine direkt-vergleichende Evidenz verfügbar war, wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt. Die dafür herangezogenen Studien waren allesamt randomisierte kontrollierte Studien, Brückenkompator war Placebo. Die Studien waren aufgrund der Population, Studiendauer, Intervention und der berichteten Endpunkte für den Nachweis des Zusatznutzens geeignet.

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, für die Nutzenbewertung wurde ein indirekter Vergleich 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. März 2012 durch den G-BA gefordert wurde (4). Sie 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 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:

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.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Folgende Studien gehen in den indirekten Vergleich ein:

FREEDOMS – CFTY720D2301 (74, 130); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT00289978] (18); ICTRP ID: [NCT00289978] (19); [EUCTR2005-000365-19] (20); EUCTR ID: [EUCTR2005-000365-19] (21); Pharmnet ID: [EUCTR2005-000365-19] (22); Publikationen: Kappos et al. 2010; Radue et al., 2012; Devonshire et al., 2012; Kremen-chutzky et al., 2014 ; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014 (70, 71, 75-78).

FREEDOMS II – CFTY720D2309 (79, 130); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT00355134] (23); ICTRP ID: [NCT00355134] (24) [EUCTR2008-002096-27] (25); EUCTR ID [2008-002096-27] (26); Publikationen: Calabresi et al., 2014; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014 (70, 71, 80).

CONFIRM; Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT00451451] (38); ICTRP ID: [EUCTR2006-003697-10] (39); EUCTR ID: [2006-003697-10] (40); Pharmnet: [2006-003697-10] (41); Publikation: Fox et al., 2012 (81, 131, 132).

Folgende weitere Studien wurden supportiv zur Darstellung der Überwachung kardialer Risiken herangezogen:

TRANSFORMS – CFTY720D2302 (64); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT00340834] (13); ICTRP: [NCT00340834] (14) [EUCTR2006-000704-17] (15); EUCTR ID: [2006-000704-17] (16); Pharmnet ID: [2006-000704-17] (17); Publikationen: Cohen et al., 2010 Cohen et al., 2013; Khatri et al., 2011 und 2014 ; Agius et al., 2014; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014; Meng et al., 2014; Martinez et al., 2014 (65-73).

TRANSFORMS Extension – CFTY720D2302E1 (121); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT00340834] (13); ICTRP: [NCT00340834] (14) [EUCTR2006-000704-17] (15); EUCTR ID: [2006-000704-17] (16); Pharmnet ID: [2006-000704-17] (17); Publikation: Kathri et al. 2011; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014 (68) (70, 71).

FREEDOMS – CFTY720D2301 (74); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT00289978] (18); ICTRP ID: [NCT00289978] (19); [EUCTR2005-000365-19] (20); EUCTR ID: [EUCTR2005-000365-19] (21); Pharmnet ID: [EUCTR2005-000365-19] (22); Publikationen: Kappos et al. 2010; Radue et al., 2012; Devonshire et al., 2012; Kremen-chutzky et al., 2014 ; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014 (70, 71, 75-78).

FREEDOMS Extension – CFTY720D2301E1 (116); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT00662649] (117); ICTRP ID: [EUCTR2007-004122-24] (118); EUCTR ID: [2007-004122-24] (119); Pharmnet ID: [EUCTR2007-004122-24] (120); Publikationen: Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014 (70, 71).

FREEDOMS II – CFTY720D2309 (79); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT00355134] (23); ICTRP ID: [NCT00355134] (24) [EUCTR2008-002096-27] (25); EUCTR ID [2008-002096-27] (26); Publikationen: Calabresi et al., 2014; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014 (70, 71, 80).

FREEDOMS II Extension – CFTY720D2309E1 (122); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT00774670] (23); ICTRP ID: [NCT00774670] (123); Publikationen: Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014] (70, 71).

FIRST – CFTY720D2316 (Studie des pU, nicht-vergleichende Studie) (124); Studienregister-einträge: Clinicaltrials: [NCT01127750] (91); ICTRP: [EUCTR2010-019029-32] (92); EUCTR: [EUCTR2010-019029-32] (93); Pharmnet: [2010-019029-32] (94). Publikationen: Gold (2013) (95).

START – CFTY720DDE17 (Studie des pU, nicht-vergleichende Studie) (125); Studienregistereinträge: Clinicaltrials: [NCT01585298] (96); ICTRP: [EUCTR2012-000653-32] (97); [NCT01585298] (98); EUCTR: [2012-000653-32] (99); Pharmnet: [2012-000653-32] (100); Publikationen: keine.

PANGAEA – CFTY720DDE02 (Studie des pU, nicht-vergleichende Studie) (126, 127); Studienregistereinträge: keine. Publikationen: keine.

CFTY720D2399E1 (Studie des pU, nicht-vergleichende Studie) (128); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT01281657] (101, 102), ICTRP ID: [NCT01281657] (102); Publikationen: keine.

CFTY720D2325 (Studie des pU, nicht-vergleichende Studie) (129); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT0149726] (103); ICTRP ID: [NCT0149726] (104); Publikationen: keine.

4.7 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-098. Datum des Gesprächs: 04. Dezember 2013. 2013.
2. Ethikkommission des Landes Berlin. Stellungnahme der Ethik-Kommission (zur Studie CFTY720DDE23). 2014.
3. Biogen. Antwortschreiben zur Anfrage nach CONFIRM-Daten. 2014.
4. 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.
5. IQWiG. Allgemeine Methoden - Version 4.1. 2013.
6. European Medicines Agency. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis. 2007.
7. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(6):683-91.
8. RTI. Bericht zum indirekten Vergleich. 2015.
9. Novartis. NCT01633112 (clinicaltrials.gov) - MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone (CFTY720D2312). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.12.2014; abgerufen am 08.02.2015]; Abrufbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633112>.
10. Novartis. NCT01633112 (ICTRP) - MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone (CFTY720D2312). 2015 [Zuletzt aktualisiert 05.01.2015; abgerufen am 08.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01633112>.
11. 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 21.08.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623596>.
12. 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 01.09.2014; abgerufen am

- 03.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01623596>.
13. Novartis. NCT00340834 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (TRANSFORMS) (CFTY720D2302). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00340834>.
14. Novartis. NCT00340834 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (TRANSFORMS). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 23.09.2013]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00340834>.
15. 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 10.10.2013]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-000704-17-gb>.
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 26.07.2011; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000704-17/DE.
17. 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 01.10.2013]; Abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.
18. Novartis. NCT00289978 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.04.2012; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289978>.
19. 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>.
20. 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>.
21. 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: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000365-19.
22. 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 20.07.2009; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.
23. 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>.
24. 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>.
25. 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>.
26. 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: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002096-27.
27. Novartis. NCT01333501 - Fingolimod Versus Interferon Beta 1b in Cognitive Symptoms (CFTY720DIT01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 13.01.2015; abgerufen am 08.02.2015]; Abrufbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333501>.
28. 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 10.10.2013]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023023-19-IT>.
29. 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: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023023-19.
30. 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 01.10.2013]; Abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.

31. Northwestern University. NCT00273364 - Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study. 2014 [Zuletzt aktualisiert 23.09.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00273364>.

32. Northwestern University. NCT00273364 - Hematopoietic Stem Cell Therapy for Patients With Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study. 2014 [Zuletzt aktualisiert 06.10.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00273364>.

33. Uppsala Landsting. EUCTR2010-023560-40 - Haematopoetic Stem Cell Therapy for Patients with Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study - MIST 2013 [Zuletzt aktualisiert 31.10.2013; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023560-40-SE>.

34. Uppsala Landsting. 2010-023560-40 - Haematopoetic Stem Cell Therapy for Patients with Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study. 2011 [Zuletzt aktualisiert 23.03.2011; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023560-40/SE.

35. Sheffield Teaching Hospitals NHSFT. 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 18.02.2015]; Abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004165-41/GB.

36. Biogen. EUCTR2013-004622-29 - A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Assess the Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Subjects. 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.11.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004622-29-IT>.

37. Biogen. 2013-004622-29 - A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Assess the Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Subjects. 2015 [Zuletzt aktualisiert 29.01.2015; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004622-29/DK.

38. Biogen. NCT00451451 - Efficacy and Safety Study of Oral BG00012 With Active Reference in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (CONFIRM). 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.01.2015; abgerufen am 15.01.2015]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00451451>.

39. Biogen. EUCTR2006-003697-10-BE - A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - N/A. 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.10.2014; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003697-10-BE>.

40. Biogen. 2006-003697-10 - A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety

- of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2011 [Zuletzt aktualisiert 06.10.2011; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003697-10/CZ.
41. Biogen. 2006-003697-10 - A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2011 [Zuletzt aktualisiert 06.10.2015; abgerufen am]; Abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.
42. Bayer. NCT00099502 - BEYOND: Betaferon/Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose in Multiple Sclerosis (MS) Patients. 2008 [Zuletzt aktualisiert 18.12.2008; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00099502>.
43. Bayer. NCT00099502 - International, Randomized, Multicenter, Phase IIIb Study in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Comparing Over a Treatment Period of at Least 104 Weeks: 1. Double-Blinded Safety, Tolerability, and Efficacy of Betaferon/Betaferon 250 µg (8 MIU) and Betaferon/Betaferon 500 µg (16 MIU), Both Given Subcutaneously Every Other Day, and 2. Rater-Blinded Safety, Tolerability, and Efficacy of Betaferon/Betaferon s.c. Every Other Day With Copaxone 20 mg s.c. Once Daily.: 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00099502>.
44. Biogen. NCT01058005 - Study Evaluating Rebif, Copaxone, and Tysabri for Active Multiple Sclerosis (SURPASS). 2014 [Zuletzt aktualisiert 18.08.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01058005>.
45. Biogen. NCT01058005 - A Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Active-Controlled Study to Evaluate the Benefits of Switching Therapy (Glatiramer Acetate or Interferon Beta-1a) to Natalizumab in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01058005>.
46. Biogen. 2009-015556-15 - A Multicenter, Randomized, Rater-Blind, Parallel-Group, Active Controlled Study to Evaluate the Benefits of Switching Therapy (Glatiramer Acetate or Interferon β 1a) to Natalizumab in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. 2010 [Zuletzt aktualisiert 07.05.2010; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015556-15/FI.
47. Biogen. 2009-015556-15 - A Multicenter, Randomized, Rater-Blind, Parallel-Group, Active Controlled Study to Evaluate the Benefits of Switching Therapy (Glatiramer Acetate or Interferon beta 1a) to Natalizumab in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. 2011 [Zuletzt aktualisiert 02.02.2015; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.
48. EMD Serono. NCT00078338 - Rebif® Versus Copaxone® in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 05.08.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00078338>.
49. EMD Serono. NCT01034579 - The REbif® vs Glatiramer Acetate in Relapsing Multiple Sclerosis Pharmacogenetics Trial (REGARD-PGx). 2014 [Zuletzt aktualisiert 27.01.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01034579>.
50. EMD Serono. NCT00078338 - Phase IV, Multicenter, Open Label, Randomized Study of Rebif® 44 mcg Administered Three Times Per Week by Subcutaneous Injection Compared With Copaxone® 20 mg Administered Daily by Subcutaneous Injection in the Treatment of

- Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 18.08.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00078338>.
51. EMD Serono. NCT01034579 - A Multinational, Multicenter, Single Blood Sampling Exploratory Pharmacogenetic Study of the REGARD (the REbif vs Glatiramer Actetate in Relapsing MS Disease) Trial. 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01034579>.
52. Merck Serono. EUCTR2009-016087-37-ES - Estudio farmacogenético exploratorio, multinacional, multicéntrico y con una sola toma de muestras de sangre del ensayo REGARD (REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease). A multinational, multicenter, single blood sampling exploratory pharmacogenetic study of the REGARD (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease) trial - REGARD-PGx 2012 [Zuletzt aktualisiert 24.04.2012; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016087-37-ES>.
53. Merck Serono. 2009-016087-37 - A multinational, multicenter, single blood sampling exploratory pharmacogenetic study of the REGARD (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease) trial 2011 [Zuletzt aktualisiert 26.01.2011; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016087-37/GB.
54. NCCR. NCT00004814 - Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Copolymer 1 for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2005 [Zuletzt aktualisiert 23.06.2005; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00004814>.
55. NCCR. NCT00004814 - Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Copolymer 1 for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004814>.
56. Teva. NCT00202995 - Randomized Study Designed to Look at Disease Progression Using 2 Currently FDA Approved Drugs for the Treatment of RRMS. 2010 [Zuletzt aktualisiert 14.10.2010; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00202995>.
57. Teva. NCT00202995 - A Multi-Center, Randomized, Single-Blind, Parallel Group Study to Compare the Efficacy, Tolerability and Safety, of Copaxone® to That of High Dose Interferon (Betaseron® or Rebif®) in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis Patients. 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00202995>.
58. Biogen. NCT02090348 - Study to Evaluate Fatigue in Participants With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis When Treated With BG00012 or Standard of Care (TECENERGY). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.03.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02090348>.
59. Biogen. NCT02090348 - A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Fatigue in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis During Treatment With Tecfidera™ (Dimethyl Fumarate) Delayed-Release Capsules or With a Standard of Care Reference Treatment (TECENERGY). 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.04.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02090348>.
60. Cook S. NCT00176592 - Phase IV Study, Betaseron Versus Copaxone for Relapsing Remitting or CIS Forms of MS Using Triple Dose Gad 3 T MRI (BECOME). 2014 [Zuletzt

aktualisiert 07.11.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00176592>.

61. Cook S. NCT00176592 - Phase IV, Rater-blinded, Randomized Study, Comparing 250 mg of Betaseron With 20 mg of Copaxone in Patients With the Relapsing-remitting(RR) or CIS Forms of ms Using 3 Tesla(3T) Magnetic Resonance Imaging (MRI) With Triple-dose Gadolinium. 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.11.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00176592>.

62. Chu de Rennes. EUCTR2009-015587-34-FR - Etude d'impact à 3 ans sur l'état de santé, la qualité de vie et les coûts, de deux stratégies thérapeutiques (Natalizumab en perfusions mensuelles pendant 3 ans versus Mitoxantrone en induction pendant 6 mois puis immunomodulateur au long cours) dans les formes rémittentes "agressives" de sclérose en plaques - QALY-SEP 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015587-34-FR>.

63. Chu de Rennes. 2009-015587-34 - Etude d'impact à 3 ans sur l'état de santé, la qualité de vie et les coûts, de deux stratégies thérapeutiques (Natalizumab en perfusions mensuelles pendant 3 ans versus Mitoxantrone en induction pendant 6 mois puis immunomodulateur au long cours) dans les formes rémittentes "agressives" de sclérose en plaques. 2009 [Zuletzt aktualisiert 04.11.2009; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015587-34-FR.

64. 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.

65. 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.

66. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X, et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol.* 2013;260(8):2023-32.

67. Agius M, Meng X, Chin P, Grinspan A, Hashmonay R. Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: an efficacy analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS studies by time since first symptom. *CNS neuroscience & therapeutics.* 2014;20(5):446-51.

68. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol.* 2011;10(6):520-9.

69. Khatri BO, Pelletier J, Kappos L, Hartung HP, Comi G, Barkhof F, et al. Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon (beta)-1a intramuscular: Subgroup analyses of the Trial Assessing Injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS). *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2014;3(3):355-63.

70. Kappos L, Cohen J, Collins W, de Vera A, Zhang-Auberson L, Ritter S, et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2014;3(4):494-504.

71. DiMarco JP, O'Connor P, Cohen JA, Reder AT, Zhang-Auberson L, Tang D, et al. First-dose effects of fingolimod: Pooled safety data from three phase 3 studies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2014;3(5):629-38.

72. Meng X, Chin PS, Hashmonay R, Zahur Islam M, Cutter G. Effect of switching from intramuscular interferon beta-1a to oral fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS. *Contemporary clinical trials*. 2014;41C:69-74.
73. Martinez ARC, Correale J, Coyle PK, Meng X, Tenenbaum N. Efficacy and Safety of Fingolimod in Hispanic Patients with Multiple Sclerosis: Pooled Clinical Trial Analyses. *Advances in Therapy*. 2014;31(10):1072-81.
74. Novartis. FTY720D2301 - A 24-month double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, parallel-group study comparing the 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 [Studienbericht]. 2009.
75. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387-401.
76. Radue EW, O'Connor P, Polman CH, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, et al. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2012;69(10):1259-69.
77. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol*. 2012;11(5):420-8.
78. Kremenutzky M, O'Connor P, Hohlfeld R, Zhang-Auberson L, von RP, Meng X, et al. Impact of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod: Subgroup analyses of the Fingolimod Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis (FREEDOMS) study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014;3(3):341-9.
79. Novartis. FTY720D2309 - 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 [Studienbericht]. 2011.
80. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):545-56.
81. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1087-97.
82. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2009;8(10):889-97.
83. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):903-14.
84. 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.

85. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose - Ergänzung 2014 der Online-Ausgabe. 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.08.2014; abgerufen am 05.11.2014]; Abrufbar unter: www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose.html.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. European Medicines Agency. Assessment report for GILENYA - Review under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 (EMA/357270/2012). Abrufbar unter: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002202/WC500129801.pdf.
91. 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>.
92. 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>.
93. 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: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019029-32/DE.
94. 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: www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.
95. 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.* 2014;261(2):267-76.
96. Novartis. NCT01585298 - 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) [Registereintrag]. 2014

[Zuletzt aktualisiert 09.12.2014; abgerufen am 07.02.2015]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01585298>.

97. Novartis. EUCTR2012-000653-32 - 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) [Registereintrag]. 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.10.2014; abgerufen am 07.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000653-32-DE>.

98. Novartis. NCT01585298 - 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) [Registereintrag]. 2015 [Zuletzt aktualisiert 05.01.2015; abgerufen am 07.02.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01585298>.

99. 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: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000653-32/DE.

100. 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: www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.

101. 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>.

102. 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>.

103. Novartis. NCT01497262 (clinicaltrials.gov) - Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2325). 2014 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2014; abgerufen am 10.12.2014]; Abrufbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497262>.

104. Novartis. NCT01497262 (ICTRP) - Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2325). 2014 [Zuletzt aktualisiert 16.06.2014; abgerufen am 10.12.2014]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497262>.

105. Novartis. NCT01201356 - Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (CFTY720D2399). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201356>.

106. 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>.

107. 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: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020515-37.

108. 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 14.01.2015]; Abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.

109. Novartis. NCT02232061 - Long-term, Open-label, Multicenter Study Assessing Long-term Cardiovascular Risks in Patients Treated With Fingolimod (CFTY720D2409). 2014 [Zuletzt aktualisiert 02.09.2014; abgerufen am 04.12.2014]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02232061>.

110. Novartis. NCT02232061 (ICTRP) - Long-term, Open-label, Multicenter Study Assessing Long-term Cardiovascular Risks in Patients Treated With Fingolimod (CFTY720D2409). 2014 [Zuletzt aktualisiert 15.09.2014; abgerufen am 04.12.2014]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02232061>.

111. Novartis. 2014-001241-24 - Long-term, open-label, multicenter study assessing long-term cardiovascular risks in patients treated with fingolimod (CFTY720D2409). 2014 [Zuletzt aktualisiert 30.07.2014; abgerufen am 15.10.2014]; Abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001241-24/BE.

112. Kuopio University H. NCT01704183 - Effect of Fingolimod on the Cardiac Autonomic Regulation in Patients With Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.05.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704183>.

113. Vehoff J. NCT02048072 - Evaluation of the Autonomic Nervous System During First-dosing With 0.5mg of Fingolimod (Gilenya) in Patients With Relapsing-remitting MS. 2015 [Zuletzt aktualisiert 02.02.2015; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02048072>.

114. 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>.

115. 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: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002694-66.

116. Novartis. FTY720D2301E1 - 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 [Studienbericht]. 2011.

117. 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>.

118. 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>.

119. 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 08.10.2013]; Abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004122-24.

120. 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). 2011 [Zuletzt aktualisiert 14.06.2011; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.

121. Novartis. FTY720D2302E1 - A 12-month double-blind, randomized, multicenter, activecontrolled, 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]. 2011.

122. Novartis. FTY720D2309E1 - 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 with optional Extension phase [Studienbericht]. 2012.

123. 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>.

124. Novartis. FTY720D2316 - 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.

125. Novartis. CFTY720DDE17 - 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) - [Studienbericht zur Zwischenanalyse]. 2015.

126. Novartis. FTY720DDE02 - Post-authorization non-interventional German safety study of Gilenya (fingolimod 0.5mg) in multiple sclerosis (MS) patients PANGAEA [Zwischenbericht]. 2014.

127. Novartis. FTY720DDE02 - Post-authorization non-interventional German safety study of Gilenya® (fingolimod 0.5mg) in multiple sclerosis (MS) patients PANGAEA [Progress Report]. 2013.

128. 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.

129. Novartis. FTY720D2325 - A 4-month, open-label, multi-center study to explore the safety and tolerability of fingolimod 0.5 mg in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis [Studienbericht]. 2014.

130. Novartis. FTY720D2301 (FREEDOMS) und FTY720D2309 (FREEDOMS II): Zusatzauswertungen zur Subpopulation der RRMS-Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta erhalten haben. 2015.

131. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis - Supplementary Material: Appendix. N Engl J Med. 2012;367(12):1087-97.

132. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis - Supplementary Material: Study Protocol. N Engl J Med. 2012;367(12):1087-97.

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	16.01.2015	
Zeitsegment	1946 to January Week 2 2015 / January 15, 2015	
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.	1430
3	fty720.mp.	1097
4	fty 720.mp.	56
5	fty720a.mp.	0
6	fty 720a.mp.	1
7	tdi132.mp.	0
8	tdi 132.mp.	0
9	gilenia.mp.	1
10	gilanya.mp.	66
11	imusera.mp.	1
12	162359-56-0.rn.	0
13	162359-56-9.rn.	0
14	3QN8BYN5QF.rn.	1153
15	or/1-14	1673
16	exp multiple sclerosis/	45013
17	multiple sclerosis.mp.	57612
18	exp myelitis, transverse/	2400
19	demyelinating diseases/	9908
20	exp encephalomyelitis, acute disseminated/	1516
21	exp neuromyelitis optica/	1458
22	devic.ti,ab.	105
23	devics.ti,ab.	275
24	demyelinat*.ti,ab.	22246
25	neuromyelitis.ti,ab.	1784
26	encephalomyelitis.ti,ab.	14726
27	optic neuritis.ti,ab.	3893

28	(myelitis adj1 transverse).ti,ab.	1377
29	or/16-28	88017
30	randomized controlled trial.pt.	381877
31	randomized.mp.	580869
32	placebo.mp.	162022
33	or/30-32	630795
34	15 and 29 and 33	79

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.01.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015 January 15	
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/	4335
2	fingolimod.mp.	4420
3	fty720.mp.	1628
4	fty 720.mp.	1801
5	fty720a.mp.	0
6	fty 720a.mp.	1
7	tdi132.mp.	0
8	tdi 132.mp.	0
9	gilenia.mp.	12
10	gilanya.mp.	400
11	imusera.mp.	3
12	162359-56-0.rn.	3361
13	162359-56-9.rn.	0
14	or/1-13	4511
15	exp encephalomyelitis/	6355
16	exp demyelinating disease/	114526
17	exp myelo optic neuropathy/	4088
18	exp multiple sclerosis/	83856
19	multiple sclerosis.mp.	91350
20	devic.ti,ab.	207
21	devics.ti.ab.	400
22	neuromyelitis.ti,ab.	3423
23	demyelinat*.ti,ab.	30506
24	encephalomyelitis.ti,ab.	17179
25	or/15-24	140554
26	random:.tw.	935791
27	placebo:.mp.	342329
28	double-blind:.tw.	152397
29	or/26-28	1153679
30	14 and 25 and 29	688

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials
------------------	---

Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 16.01.2015		
Zeitsegment 1991 - December 2014		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp fingolimod/	0
2	fingolimod.mp.	106
3	fty720.mp.	80
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.	5
11	imusera.mp.	0
12	162359-56-0.rn.	0
13	162359-56-9.rn.	0
14	3QN8BYN5QF.rn.	0
15	or/1-14	150
16	exp multiple sclerosis/	1564
17	demyelinating diseases/	57
18	myelitis, transverse/	5
19	exp optic neuritis/	88
20	encephalomyelitis, acute disseminated/	3
21	multiple sclerosis.mp.	3604
22	demyelinating disease*	127
23	transverse myelitis	6
24	neuromyelitis optica	13
25	optic neuritis	186
26	(disseminated adj4 encephalomyelitis).mp.	9
27	devic.mp.	1
28	devics.mp.	1
29	or/16-28	3787
30	15 and 29	91

Datenbank COCHRANE Database of Systematic Reviews		
Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 16.01.2015		
Zeitsegment 2005 – November 2014		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp fingolimod/	0
2	fingolimod.mp.	15
3	fty720.mp.	3
4	fty 720.mp.	2
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.	3
11	imusera.mp.	0

12	162359-56-0.rm.	0
13	162359-56-9.rm.	0
14	3QN8BYN5QF.rm.	0
15	or/1-14	16

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose

Datenbanken:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials

Suchstrategien:

Datenbank	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	4.12.2014	
Zeitsegment	1946 to November 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	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Myelitis, Transverse"[Mesh] OR "Demyelinating Diseases"[Mesh] OR "Encephalomyelitis, Acute Disseminated"[Mesh] OR "multiple sclerosis"[Text Word] OR "transverse myelitis"[Text Word] OR "optic neuritis"[Text Word] OR "devic"[Text Word] OR "adem"[Text Word] OR "neuromyelitis optica"[Text Word] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "relapsing remitting multiple sclerosis"[Text word] OR "RRMS"	94696
2	"Fingolimod"[Text Word] OR Gilenya OR Gilenia OR "FTY720"[Text Word] OR "FTY 720"[Text word]	1675
3	"Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "randomised clinical trial"[Text Word] OR "randomised clinical trials"[Text Word] OR "randomized clinical trial"[Text Word] OR "randomized clinical trials" [Text Word] OR "randomised controlled trial"[Text Word] OR "randomized controlled trials"[Text Word] OR "randomized controlled trial"[Text Word] OR "randomized controlled trials"[Text Word] OR "randomised trial"[Text Word] OR "randomised trials"[Text Word] OR "randomized trial"[Text Word] OR "randomized trials"[Text Word] OR "random allocation"[Text Word] OR "allocated random*"[Text word] OR (random* AND trial*)	630265
4	#1 AND #2 AND #3	53
5	"Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]	3949259
6	"Comment"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type]	1363395
7	#4 NOT (#5 OR #6) No date limits	50

Datenbank	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	05.01.2015	
Zeitsegment	1946 to Dezember 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	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Myelitis, Transverse"[Mesh] OR "Demyelinating Diseases"[Mesh] OR "Encephalomyelitis, Acute Disseminated"[Mesh] OR "multiple sclerosis"[Text Word] OR "transverse myelitis"[Text Word] OR "optic neuritis"[Text Word] OR "devic"[Text Word] OR "adem"[Text Word] OR "neuromyelitis optica"[Text Word] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "relapsing remitting multiple sclerosis"[Text word] OR "RRMS"	95143
2	"Fingolimod"[Text Word] OR Gilenya OR Gilenia OR "FTY720"[Text Word] OR "FTY 720"[Text word]	1700
3	"Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "randomised clinical trial"[Text Word] OR "randomised clinical trials"[Text Word] OR "randomized clinical trial"[Text Word] OR "randomized clinical trials"[Text Word] OR "randomised controlled trial"[Text Word] OR "randomized controlled trials"[Text Word] OR "randomized controlled trial"[Text Word] OR "randomized controlled trials"[Text Word] OR "randomised trial"[Text Word] OR "randomised trials"[Text Word] OR "randomized trial"[Text Word] OR "randomized trials"[Text Word] OR "random allocation"[Text Word] OR "allocated random*"[Text word] OR (random* AND trial*)	634554
4	#1 AND #2 AND #3	54
5	"Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]	3961901
6	"Comment"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type]	1369456
7	#4 NOT (#5 OR #6) Filters: Publication date from 01/01/2014 to 12/31/2014	12
8	articles not found in previous search	1

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Elsevier	
Datum der Suche	4.12.2014	
Zeitsegment	1974 to 2014 November 30	
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	'multiple sclerosis'/exp OR 'myelitis'/exp or 'demyelinating disease'/exp OR 'acute disseminated encephalomyelitis'/exp OR 'multiple sclerosis' OR 'RRMS' OR 'relapsing remitting multiple sclerosis' OR 'transverse myelitis' OR 'optic neuritis' OR 'devic' OR 'adem' OR 'neuromyelitis optica'	172209
2	'fingolimod'/exp or 'fingolimod' OR 'gilenya' OR 'gilenia' OR 'FTY720' OR 'FTY 720'	4448
3	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized clinical trial' OR 'randomized clinical trials' OR 'randomised clinical trial' OR 'randomised clinical trials' OR 'randomized controlled trial' OR 'randomized controlled	608097

	trials' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomised controlled trials' OR 'randomized trial' OR 'randomized trials' OR 'randomised trial' OR 'randomised trials' OR 'random allocation' OR (allocated NEXT/1 random) OR (random* AND trial*)	
4	#1 AND #2 AND #3	264
5	comment:it OR letter:it OR editorial:it	1313588
6	'human'/exp	15305582
7	#4 AND #6 NOT #5	251

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Elsevier	
Datum der Suche	5.1.2015	
Zeitsegment	1974 to 2014 December 31	
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	'multiple sclerosis'/exp OR 'myelitis'/exp or 'demyelinating disease'/exp OR 'acute disseminated encephalomyelitis'/exp OR 'multiple sclerosis' OR 'RRMS' OR 'relapsing remitting multiple sclerosis' OR 'transverse myelitis' OR 'optic neuritis' OR 'devic' OR 'adem' OR 'neuromyelitis optica'	172794
2	'fingolimod'/exp or 'fingolimod' OR 'gilenya' OR 'gilenia' OR 'FTY720' OR 'FTY 720'	4496
3	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized clinical trial' OR 'randomized clinical trials' OR 'randomised clinical trial' OR 'randomised clinical trials' OR 'randomized controlled trial' OR 'randomized controlled trials' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomised controlled trials' OR 'randomized trial' OR 'randomized trials' OR 'randomised trial' OR 'randomised trials' OR 'random allocation' OR (allocated NEXT/1 random) OR (random* AND trial*)	611863
4	#1 AND #2 AND #3	265
5	comment:it OR letter:it OR editorial:it	1317971
6	'human'/exp	15364232
7	#4 AND #6 NOT #5	252
8	studies not found in previous search	1

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	04.12.2014	
Zeitsegment	1991 - November 2014	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	1861
2	MeSH descriptor: [Myelitis, Transverse] explode all trees	11
3	MeSH descriptor: [Demyelinating Diseases] explode all trees	2077
4	MeSH descriptor: [Encephalomyelitis, Acute Disseminated] explode all trees	3
5	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	417
6	"multiple sclerosis" OR RRMS OR "relapsing remitting multiple sclerosis" OR "transverse myelitis" OR "optic neuritis" OR devic OR adem OR "neuromyelitis optica"	4226
7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)	4430

8	Fingolimod OR Gilenya OR Gilenia OR FTY720 OR "FTY 720"	158
9	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials as Topic] explode all trees	20578
10	"randomised clinical trial" OR "randomised clinical trials" OR "randomized clinical trial" OR "randomized clinical trials" OR "randomised controlled trial" OR "randomised controlled trials" OR "randomized controlled trial" OR "randomized controlled trials" OR "randomised trial" OR "randomised trials" OR "randomized trial" OR "randomized trials" OR "random allocation" OR "allocated random" OR "allocated randomly"	471452
11	(random*) and (trial*)	535349
12	(#9 OR #10 OR #11)	535425
13	(#7 AND #8 AND #12)	64
14	MeSH descriptor: [Animals] explode all trees	6770
15	MeSH descriptor: [Humans] explode all trees	1087
16	(#14 NOT #15)	5683
17	(Comment OR Letter OR Editorial):pt or (Comment OR Letter OR Editorial):kw	7036
18	(#13 NOT (#16 OR #17))	64
19	Filters applied: Trials	46

Datenbank COCHRANE Central Register of Controlled Trials		
Suchoberfläche The Cochrane Library		
Datum der Suche 05.01.2014		
Zeitsegment 1991 - December 2014		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	1861
2	MeSH descriptor: [Myelitis, Transverse] explode all trees	11
3	MeSH descriptor: [Demyelinating Diseases] explode all trees	2077
4	MeSH descriptor: [Encephalomyelitis, Acute Disseminated] explode all trees	3
5	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	417
6	"multiple sclerosis" OR RRMS OR "relapsing remitting multiple sclerosis" OR "transverse myelitis" OR "optic neuritis" OR devic OR adem OR "neuromyelitis optica"	4449
7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)	4653
8	Fingolimod OR Gilenya OR Gilenia OR FTY720 OR "FTY 720"	181
9	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials as Topic] explode all trees	20658
10	"randomised clinical trial" OR "randomised clinical trials" OR "randomized clinical trial" OR "randomized clinical trials" OR "randomised controlled trial" OR "randomised controlled trials" OR "randomized controlled trial" OR "randomized controlled trials" OR "randomised trial" OR "randomised trials" OR "randomized trial" OR "randomized trials" OR "random allocation" OR "allocated random" OR "allocated randomly"	476166
11	(random*) and (trial*)	553592
12	(#9 OR #10 OR #11)	553668
13	(#7 AND #8 AND #12)	81
14	MeSH descriptor: [Animals] explode all trees	6783
15	MeSH descriptor: [Humans] explode all trees	1100
16	(#14 NOT #15)	5683
17	(Comment OR Letter OR Editorial):pt or (Comment OR Letter OR Editorial):kw	7159
18	(#13 NOT (#16 OR #17))	81
19	Filters applied: Trials	63
20	Trials not found in previous search	17

Thema:

Glatirameracetat: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose

Datenbanken:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials

Suchstrategien:

Datenbank	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	4.12.2014	
Zeitsegment	1946 to November 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	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Myelitis, Transverse"[Mesh] OR "Demyelinating Diseases"[Mesh] OR "Encephalomyelitis, Acute Disseminated"[Mesh] OR "multiple sclerosis"[Text Word] OR "transverse myelitis"[Text Word] OR "optic neuritis"[Text Word] OR "devic"[Text Word] OR "adem"[Text Word] OR "neuromyelitis optica"[Text Word] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "relapsing remitting multiple sclerosis"[Text word] OR "RRMS"	94696
2	"Glatiramer acetate"[Text Word] OR Copaxone OR "Copolymer1"[Text Word] OR "copolymer 1"[Text Word] OR "Co polymer1"[Text Word] OR "Co polymer 1"[Text Word] OR "COP1"[Text Word] OR "COP 1"[Text Word]	1920
3	"Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "randomised clinical trial"[Text Word] OR "randomised clinical trials"[Text Word] OR "randomized clinical trial"[Text Word] OR "randomized clinical trials" [Text Word] OR "randomised controlled trial"[Text Word] OR "randomized controlled trials"[Text Word] OR "randomized controlled trial"[Text Word] OR "randomized controlled trials"[Text Word] OR "randomised trial"[Text Word] OR "randomised trials"[Text Word] OR "randomized trial"[Text Word] OR "randomized trials"[Text Word] OR "random allocation"[Text Word] OR "allocated random*"[Text word] OR (random* AND trial*)	630265
4	#1 AND #2 AND #3	211
5	"Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]	3949259
6	"Comment"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type]	1363395
7	#4 NOT (#5 OR #6) No date limits	197

Datenbank	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	05.01.2015
Zeitsegment	1946 to Dezember 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	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Myelitis, Transverse"[Mesh] OR "Demyelinating Diseases"[Mesh] OR "Encephalomyelitis, Acute Disseminated"[Mesh] OR "multiple sclerosis"[Text Word] OR "transverse myelitis"[Text Word] OR "optic neuritis"[Text Word] OR "devic"[Text Word] OR "adem"[Text Word] OR "neuromyelitis optica"[Text Word] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "relapsing remitting multiple sclerosis"[Text word] OR "RRMS"	95143
2	"Glatiramer acetate"[Text Word] OR Copaxone OR "Copolymer1"[Text Word] OR "copolymer 1"[Text Word] OR "Co polymer1"[Text Word] OR "Co polymer 1"[Text Word] OR "COP1"[Text Word] OR "COP 1"[Text Word]	1940
3	"Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "randomised clinical trial"[Text Word] OR "randomised clinical trials"[Text Word] OR "randomized clinical trial"[Text Word] OR "randomized clinical trials" [Text Word] OR "randomised controlled trial"[Text Word] OR "randomized controlled trials"[Text Word] OR "randomized controlled trial"[Text Word] OR "randomized controlled trials"[Text Word] OR "randomised trial"[Text Word] OR "randomised trials"[Text Word] OR "randomized trial"[Text Word] OR "randomized trials"[Text Word] OR "random allocation"[Text Word] OR "allocated random*"[Text word] OR (random* AND trial*)	634554
4	#1 AND #2 AND #3	212
5	"Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]	3961901
6	"Comment"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type]	1369456
7	#4 NOT (#5 OR #6)) Filters: Publication date from 01/01/21014 to 12/31/2014	12
8	articles not found in previous search	1

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Elsevier	
Datum der Suche	4.12.2014	
Zeitsegment	1974 to 2014 November 30	
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	'multiple sclerosis'/exp OR 'myelitis'/exp or 'demyelinating disease'/exp OR 'acute disseminated encephalomyelitis'/exp OR 'multiple sclerosis' OR 'RRMS' OR 'relapsing remitting multiple sclerosis' OR 'transverse myelitis' OR 'optic neuritis' OR 'devic' OR 'adem' OR 'neuromyelitis optica'	172209
2	'glatiramer'/exp OR 'glatiramer acetate' OR 'copaxone' OR 'copolymer1' OR 'copolymer 1' OR 'co polymer1' OR 'co polymer 1' OR 'cop1' OR 'cop 1' OR 'cop-1'	6009
3	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized clinical trial' OR 'randomized clinical trials' OR 'randomised clinical trial' OR 'randomised clinical trials' OR 'randomized controlled trial' OR 'randomized controlled trials' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomised controlled trials' OR 'randomized trial' OR 'randomized trials' OR 'randomised trial' OR 'randomised trials' OR 'random allocation' OR (allocated NEXT/1 random) OR (random* AND trial*)	608097

4	#1 AND #2 AND #3	568
5	comment:it OR letter:it OR editorial:it	1313588
6	'human'/exp	15305582
7	#4 AND #6 NOT #5	530

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Elsevier	
Datum der Suche	5.1.2015	
Zeitsegment	1974 to 2014 December 31	
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	'multiple sclerosis'/exp OR 'myelitis'/exp or 'demyelinating disease'/exp OR 'acute disseminated encephalomyelitis'/exp OR 'multiple sclerosis' OR 'RRMS' OR 'relapsing remitting multiple sclerosis' OR 'transverse myelitis' OR 'optic neuritis' OR 'devic' OR 'adem' OR 'neuromyelitis optica'	172794
2	'glatiramer'/exp OR 'glatiramer acetate' OR 'copaxone' OR 'copolymer1' OR 'copolymer 1' OR 'co polymer1' OR 'co polymer 1' OR 'cop1' OR 'cop 1' OR 'cop-1'	6032
3	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized clinical trial' OR 'randomized clinical trials' OR 'randomised clinical trial' OR 'randomised clinical trials' OR 'randomized controlled trial' OR 'randomized controlled trials' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomised controlled trials' OR 'randomized trial' OR 'randomized trials' OR 'randomised trial' OR 'randomised trials' OR 'random allocation' OR (allocated NEXT/1 random) OR (random* AND trial*)	611863
4	#1 AND #2 AND #3	570
5	comment:it OR letter:it OR editorial:it	1317971
6	'human'/exp	15364232
7	#4 AND #6 NOT #5	532
8	studies not found in previous search	2

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	04.12.2014	
Zeitsegment	1991 - November 2014	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	1861
2	MeSH descriptor: [Myelitis, Transverse] explode all trees	11
3	MeSH descriptor: [Demyelinating Diseases] explode all trees	2077
4	MeSH descriptor: [Encephalomyelitis, Acute Disseminated] explode all trees	3
5	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	417
6	"multiple sclerosis" OR RRMS OR "relapsing remitting multiple sclerosis" OR "transverse myelitis" OR "optic neuritis" OR devic OR adem OR "neuromyelitis optica"	4226
7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)	4430
8	"Glatiramer acetate" OR Copaxone OR Copolymer1 OR "copolymer 1" OR "Co polymer 1" OR "Co polymer 1" OR COP1 OR "COP 1" OR COP-1	232
9	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials as Topic] explode all trees	20578

10	"randomised clinical trial" OR "randomised clinical trials" OR "randomized clinical trial" OR "randomized clinical trials" OR "randomised controlled trial" OR "randomised controlled trials" OR "randomized controlled trial" OR "randomized controlled trials" OR "randomised trial" OR "randomised trials" OR "randomized trial" OR "randomized trials" OR "random allocation" OR "allocated random" OR "allocated randomly"	471452
11	(random*) and (trial*)	535349
12	(#9 OR #10 OR #11)	535425
13	(#7 AND #8 AND #12)	141
14	MeSH descriptor: [Animals] explode all trees	6770
15	MeSH descriptor: [Humans] explode all trees	1087
16	(#14 NOT #15)	5683
17	(Comment OR Letter OR Editorial):pt or (Comment OR Letter OR Editorial):kw	7036
18	(#13 NOT (#16 OR #17))	140
19	Filters applied: Trials	102

Datenbank COCHRANE Central Register of Controlled Trials		
Suchoberfläche The Cochrane Library		
Datum der Suche 05.01.2014		
Zeitsegment 1991 - December 2014		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	1861
2	MeSH descriptor: [Myelitis, Transverse] explode all trees	11
3	MeSH descriptor: [Demyelinating Diseases] explode all trees	2077
4	MeSH descriptor: [Encephalomyelitis, Acute Disseminated] explode all trees	3
5	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	417
6	"multiple sclerosis" OR RRMS OR "relapsing remitting multiple sclerosis" OR "transverse myelitis" OR "optic neuritis" OR devic OR adem OR "neuromyelitis optica"	4449
7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)	4653
8	"Glatiramer acetate" OR Copaxone OR Copolymer1 OR "copolymer 1" OR "Co polymer1" OR "Co polymer 1" OR COP1 OR "COP 1" OR COP-1	268
9	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials as Topic] explode all trees	20658
10	"randomised clinical trial" OR "randomised clinical trials" OR "randomized clinical trial" OR "randomized clinical trials" OR "randomised controlled trial" OR "randomised controlled trials" OR "randomized controlled trial" OR "randomized controlled trials" OR "randomised trial" OR "randomised trials" OR "randomized trial" OR "randomized trials" OR "random allocation" OR "allocated random" OR "allocated randomly"	476166
11	(random*) and (trial*)	553592
12	(#9 OR #10 OR #11)	553668
13	(#7 AND #8 AND #12)	173
14	MeSH descriptor: [Animals] explode all trees	6783
15	MeSH descriptor: [Humans] explode all trees	1100
16	(#14 NOT #15)	5683
17	(Comment OR Letter OR Editorial):pt or (Comment OR Letter OR Editorial):kw	7159
18	(#13 NOT (#16 OR #17))	172
19	Filters applied: Trials	131
20	studies not found in previous search	29

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren UntersuchungenThema:

Fingolimod: Sicherheits-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	20.01.2015	
Zeitsegment	1946 to January Week 2 2015 / January 19, 2015	
Suchfilter	---	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	fingolimod*.mp.	1429
2	fty 720.mp.	56
3	fty720.mp.	1099
4	gilenya.mp.	67
5	gilenia.mp.	1
6	or/1-5	1675
7	exp multiple sclerosis/	44978
8	multiple sclerosis.mp.	57598
9	ms.mp.	213325
10	rrms.mp.	1674
11	or/7-10	246434
12	exp heart/	408169
13	exp heart diseases/	900397
14	cardi*.mp.	1070717
15	heart.mp.	979080
16	atrio*.mp.	29476
17	atrial.mp.	132131
18	atrium.mp.	26282
19	av block*.mp.	3329
20	bradycard*.mp.	23246
21	safety.mp.	335249
22	or/12-21	2132351
23	study.af.	6188414
24	trial.af.	879567
25	or/23-24	6480869

26	6 and 11 and 22 and 25	78
----	------------------------	----

Datenbank EMBASE		
Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 20.01.2015		
Zeitsegment 1974 to 2015 January 19		
Suchfilter ---		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp *fingolimod/	1690
2	fingolimod*.ti,ab.	1463
3	fty720.ti,ab.	1546
4	fty 720.ti,ab.	91
5	gilenya.ti,ab.	161
6	gilenia.ti,ab.	3
7	or/1-6	2755
8	exp multiple sclerosis/	83888
9	multiple sclerosis.ti,ab.	71098
10	ms.ti,ab.	277979
11	rrms.ti,ab.	4100
12	or/8-11	329033
13	safety.mp.	675521
14	exp heart disease/	1390838
15	exp heart/	625311
16	heart.mp.	1850608
17	cardi*.mp.	1552029
18	atrio*.mp.	47040
19	atrial.mp.	164852
20	atrium.mp.	170419
21	av block*.mp.	5260
22	bradycard*.mp.	46875
23	or/13-22	3197072
24	study.mp.	11168508
25	trial.mp.	1324997
26	or/24-25	11604072
27	7 and 12 and 13 and 26	447

Datenbank COCHRANE Central Register of Controlled Trials		
Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 20.01.2015		
Zeitsegment 1991 - December 2014		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	fingolimod*.mp.	106
2	fty 720.mp.	1
3	fty720.mp.	80
4	gilenya.mp.	5
5	gilenia.mp.	0
6	or/1-5	150
7	exp multiple sclerosis/	1564
8	multiple sclerosis.mp.	3604
9	ms.mp.	7368
10	rrms.mp.	319

11	or/7-10	9263
12	exp heart/	5406
13	exp heart diseases/	32737
14	cardi*.mp.	61247
15	heart.mp.	62332
16	atrio*.mp.	998
17	atrial.mp.	7437
18	atrium.mp.	1745
19	av block*.mp.	180
20	bradycard*.mp.	2333
21	safety.mp.	66637
22	or/12-21	162068
23	6 and 11 and 22	54

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	14.01.2015
Suchstrategie	(multiple sclerosis OR MS) [CONDITIONS] AND (fingolimod OR gilenya OR gilenia OR FTY720 OR FTY 720) [INTERVENTIONS]
Treffer	58

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	14.01.2015
Suchstrategie	(multiple sclerosis OR MS) [CONDITION] AND (fingolimod OR FTY720 OR FTY 720 OR Gilenya) [INTERVENTION]
Treffer	61

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	14.01.2015
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	14.01.2015
Suchstrategie	gilen*a OR fty720 OR fingolimod OR fty*720
Treffer	46

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.01.2015
Suchstrategie	'Interventional Studies multiple sclerosis fingolimod OR gilenya OR gilenia OR FTY720 OR FTY 720 Adult
Treffer	42

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	08.01.2015
Suchstrategie	multiple sclerosis AND (fingolimod OR FTY720 OR FTY 720 OR Gilenya OR Gilenia)
Treffer	60

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	08.01.2015
Suchstrategie	(gilen?a OR fty?720 OR fingolimod) [Title] OR (gilen?a OR fty?720 OR fingolimod) [Active substance] AND multiple sclerosis (Limits: Randomized, Adult, Patients)
Treffer	9

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.01.2015
Suchstrategie	multiple sclerosis AND (gilen*a OR fty720 OR fingolimod OR fty*720) (Limits: Adult)
Treffer	35

Thema:

Glatirameracetat: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.01.2015
Suchstrategie	Interventional Studies multiple sclerosis glatiramer acetate OR Copaxone OR Copolymer1 OR Copolymer 1 OR Co polymer1 OR Co polymer 1 OR COP1 OR COP 1 Adult
Treffer	62

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	08.01.2015
Suchstrategie	multiple sclerosis AND (glatiramer acetate OR Copaxone OR Copolymer1 OR Copolymer 1 OR Co polymer1 OR Co polymer 1 OR COP1 OR COP 1)
Treffer	63

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	08.01.2015
Suchstrategie	multiple sclerosis AND (glatiramer acetate OR copaxone OR co?polymer?1 OR COP?1) [Title] OR (glatiramer acetate OR copaxone OR co?polymer?1 OR COP?1) [Active substance] (Limits: Adult)
Treffer	10

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.01.2015
Suchstrategie	multiple sclerosis AND (glatiramer acetate OR copaxone OR copolymer1 OR copolymer*1 OR Co*polymer1 OR Co*polymer*1 OR COP1 OR COP*1) (Limits: Randomized, Adult, Patients)
Treffer	52

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Thema:

Fingolimod: Studien zur Sicherheit bei Multipler Sklerose

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	14.01.2015
Suchstrategie	(multiple sclerosis OR MS) [CONDITIONS] AND (fingolimod OR gilenya OR gilenia OR FTY720 OR FTY 720) [INTERVENTIONS]
Treffer	58

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	14.01.2015
Suchstrategie	(multiple sclerosis OR MS) [CONDITION] AND (fingolimod OR FTY720 OR FTY 720 OR Gilenya) [INTERVENTION]
Treffer	61

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	14.01.2015
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	14.01.2015
Suchstrategie	gilen*a OR fty720 OR fingolimod OR fty*720
Treffer	46

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

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

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

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
(1)	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.	andere Population (Subpopulationen werden nicht abgebildet)
(2)	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)
(3)	Sobieraj DM. New molecular entity. Formulary. 2013;48(7):230-1.	andere Intervention (Diclegis)
(4)	Chamberlin KW. New molecular entity. Formulary. 2013;48(8):256-7.	andere Intervention (Tecfidera)
(5)	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)
(6)	Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M,	andere Population

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	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. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> . 2013;38(6):433-9.	(Subpopulationen werden nicht abgebildet)
(7)	Hussar DA, Polyak G. Lorcaserin, dimethyl fumarate, and bedaquiline fumarate. <i>Journal of the American Pharmacists Association</i> . 2013;53(3):328-34.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(8)	Fox RJ. In the coming year we should abandon interferons and glatiramer acetate as first-line therapy for MS: Yes. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2013;19(1):24-5.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(9)	Cutter GR, Wang G. Cost-effectiveness analyses Beauty and the beast? <i>Neurology: Clinical Practice</i> . 2013;3(5):436-9.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(10)	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. <i>Ophthalmology</i> . 2013;120(7):1432-9.	andere Endpunkte (Augenuntersuchungen)
(11)	Ingwersen J, Aktas O, Kuery P, Kieseier B, Boyko A, Hartung HP. Fingolimod in multiple sclerosis: Mechanisms of action and clinical efficacy. <i>Clinical Immunology</i> . 2012;142(1):15-24.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(12)	Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis. <i>Clinical Therapeutics</i> . 2012;34(4):857-69.e9.	andere Population (Subpopulationen werden nicht abgebildet)
(13)	He D, Xu Z, Dong S, Zhang H, Zhou H, Wang L, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2012;12(100909747):CD009882.	andere Intervention (Teriflunomid)
(14)	Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE, Eckert BJ, Tyas DA. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: A meta-	andere Population (Subpopulationen werden nicht

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2012;28(5):767-80.	abgebildet)
(15)	Anonym. Fingolimod for multiple sclerosis. <i>Drug and Therapeutics Bulletin</i> . 2012;50(2):18-20.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(16)	Del Santo F, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: Summarising current information by network meta-analysis. <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i> . 2012;68(4):441-8.	andere Population (Subpopulationen werden nicht abgebildet)
(17)	Frohman EM, Greenberg BM, Ratchford J, Zivadinov R. Addressing the challenges in risk assessment and risk management in multiple sclerosis. <i>Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine</i> . 2012;12(1):6-16.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(18)	Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. <i>P and T</i> . 2012;37(3):175-84.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(19)	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)
(20)	Hopkins CR. ACS chemical neuroscience molecule spotlight on gilenya (fingolimod; FTY720). <i>ACS Chemical Neuroscience</i> . 2011;2(3):116-7.	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> . 2011;22(6):445-50.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(22)	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> .	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	2011;2(1):49-51.	
(23)	Rizvi SA. Disease modifying agents in the treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2011;40:131-56.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(24)	Filippi M. Multiple sclerosis in 2010: Advances in monitoring and treatment of multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology. 2011;7(2):74-5.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(25)	Warnke C, Stuve O, Hartung HP, Fogdell-Hahn A, Kieseier BC. Critical appraisal of the role of fingolimod in the treatment of multiple sclerosis. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2011;7(1):519-27.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(26)	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). 2015 [Zuletzt aktualisiert 13.01.2015; abgerufen am 26.01.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01333501 .	keine Ergebnisse (laufende Studie)
(27)	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: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01199861 .	andere Endpunkte (Immunantwort)
(28)	Novartis. NCT01201356 - Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (CFTY720D2399). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am	andere Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	16.01.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01201356 .	
(29)	Anonym. Fingolimod (Gilenya): An oral sphingosine 1-phosphate receptor modulator. Formulary. 2010;45(12).	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(30)	Miravalle A, Corboy JR. Therapeutic options in multiple sclerosis: Five new things. Neurology. 2010;75(18 SUPPL.1):S22-S7.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(31)	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)
(32)	Hughes B. First oral therapies for multiple sclerosis anticipated. Nature Reviews Drug Discovery. 2009;8(11):831-3.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(33)	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)
(34)	Novartis. NCT00289978 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS) (CFTY720D2301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.04.2012; abgerufen am 02.10.2013]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289978 .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(35)	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 02.10.2013]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00662649 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(36)	Sorensen PS, Sellebjerg F. Oral fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis. The Lancet. 2008;372(9648):1447-8.	andere Intervention (Fumarat)
(37)	Brown BA, Kantesaria PP, McDevitt LM. Fingolimod: A novel immunosuppressant for multiple sclerosis. Annals of Pharmacotherapy.	andere Intervention (kein 0,5 mg Fingolimod-Arm)

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	2007;41(10):1660-8.	
(38)	Rixon P. Multiple strategies pay off in MS. Good Clinical Practice Journal. 2007;14(7):24-5.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(39)	Miller D. Multiple sclerosis: new insights and therapeutic progress. Lancet Neurology. 2007;6(1):5-6.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(40)	Novartis. NCT00355134 - Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS II) (CFTY720D2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.08.2012; abgerufen am 02.10.2013]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00355134 .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(41)	Arvin AM, Wolinsky JS, Kappos L, Morris MI, Reder AT, Tornatore C, et al. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. JAMA Neurology. 2015;72(1):31-9.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(42)	Nixon R, Bergvall N, Tomic D, Sfikas N, Cutter G, Giovannoni G. No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Advances in Therapy. 2014;31(11):1134-54.	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(43)	Agius M, Meng X, Chin P, Grinspan A, Hashmonay R. Fingolimod Therapy in Early Multiple Sclerosis: An Efficacy Analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS Studies by Time Since First Symptom. CNS Neuroscience & Therapeutics 20 (2014) 446–451.	andere Vergleichstherapie (IFN-beta 1a i.m.)
(44)	Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X, Pelletier J, Eckert B, Häring DA, Francis G. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. J Neurol (2013) 260:2023–2032.	andere Vergleichstherapie (IFN-beta 1a i.m.)
(45)	Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R,	andere Vergleichstherapie (IFN-

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2010;362:402-15.	beta 1a i.m.)
(46)	Novartis. NCT00340834 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (TRANSFORMS). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014; abgerufen am 14.03.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00340834 .	andere Vergleichstherapie (IFN-beta 1a i.m.)
(47)	Martinez ARC, Correale J, Coyle PK, Meng X, Tenenbaum N. Efficacy and Safety of Fingolimod in Hispanic Patients with Multiple Sclerosis: Pooled Clinical Trial Analyses. Adv Ther (2014) 31:1072–1081	andere Vergleichstherapie (IFN-beta 1a i.m.)

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
(1)	Barkhof F, de Jong R, Sfikas N, de Vera A, Francis G, Cohen J. The influence of patient demographics, disease characteristics and treatment on brain volume loss in Trial Assessing Injectable Interferon vs FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS), a phase 3 study of fingolimod in multiple sclerosis. Mult Scler. 2014 Nov;20(13):1704-13.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(2)	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 Neurol. 2014;14:21	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
(3)	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. <i>Ophthalmology</i> . 2013 Jul;120(7):1432-9.	Andere Endpunkte
(4)	Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> . 2012 Sep;18(9):1269-77.	Andere Endpunkte
(5)	Comi G, O'Connor P, Montalban X, Antel J, Radue EW, Karlsson G, et al. Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results. <i>Mult Scler</i> . 2010 Feb;16(2):197-207.	Andere Intervention
(6)	O'Connor P, Comi G, Montalban X, Antel J, Radue EW, de Vera A, et al. Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: two-year results of a phase II extension study. <i>Neurology</i> . 2009 Jan 6;72(1):73-9.	Andere Intervention
(7)	Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. <i>N Engl J Med</i> . 2006 Sep 14;355(11):1124-40.	Andere Endpunkte
(8)	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]). National Institutes of Health; 2008. http://www.clinicaltrials.gov .	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(9)	Fox E, Edwards K, Burch G, Wynn DR, Laganke C, Crayton H, et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. <i>Mult Scler Relat Disord</i> . 2014;3:607-	Andere Endpunkte

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	19.	
(10)	Hughes B, Cascione M, Freedman MS, Agius M, Kantor D, Gudesblatt M, et al. First-dose effects of fingolimod after switching from injectable therapies in the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. <i>Mult Scler Relat Disord.</i> 2014;3:620-8.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(11)	von Rosenstiel P, Cohen J, Gottschalk R, Cappiello L, Zhang Y, Kappos L. Long-term safety of fingolimod: interim evaluation of data from the LONGTERMS trial. <i>Eur J Neurol.</i> 2014;21(Suppl 1):370.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(12)	Tenenbaum N, Schofield L, Meng X, Kern R. The PREFERMS study: evaluating real-world patient retention on oral fingolimod compared with injectable disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Neurology.</i> 2014 Apr 8;82(10 Suppl 1):P3.176.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(13)	Cohen J, von Rosenstiel P, Gottschalk R, Cappiello L, Zhang Y, Kappos L. Long-term safety of fingolimod: interim evaluation of data from the LONGTERMS trial. <i>Neurology.</i> 2014 Apr 8;82(10 Suppl 1): P2.210.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(14)	Sorensen PS. Effects of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Lancet Neurol.</i> 2014 Jun;13(6):526-7.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(15)	Izquierdo G, O'Connor P, Montalban X, von Rosenstiel P, Cremer M, de Vera A, et al. Five-year results from a phase 2 study of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. <i>Mult Scler.</i> 2014 Jun;20(7):877-81.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(16)	Kappos L, Cohen J, Collins W, de Vera A, Zhang-Auberson L, Ritter S, et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. <i>Mult Scler Relat Disord.</i> 2014;3(4):494-504.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(17)	Kappos L, Radue E-W, Comi G, Montalban X, Butzkueven H, Wiendl H, et al. Disease control and safety in relapsing remitting multiple	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	sclerosis (RRMS) patients switching from natalizumab to fingolimod: a 32-week, rater-and patient-blind, randomized, parallel-group study (TOFINGO). <i>Mult Scler.</i> 2013 Oct;19(11 Suppl 1):50-1.	
(18)	Cascione M, Wynn D, Agashivala N, McCague K, Pestreich L, Schofield L, et al. Patient-reported treatment satisfaction, reasons for therapy change, and health-related quality of life at baseline from the trial to evaluate patient outcomes, safety and tolerability of fingolimod (EPOC). <i>Neurology.</i> 2013 Feb 12;80(Meeting Abstracts 1):P03.222.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(19)	Meng X, Cutter G, Chin P, Hashmonay R, Islam MZ. Effect of switching from intramuscular interferon B-1a to fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS. <i>Neurology.</i> 2013 Feb 12;80(Meeting Abstracts 1):P07.107.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(20)	Chin PS, Calabresi PA, Zhang Y, von Rosenstiel P, Kappos L. Early effect of fingolimod on clinical and MRI related outcomes in relapsing multiple sclerosis. <i>Mult Scler.</i> 2012 Oct;18(4 Suppl 1):187.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(21)	Calabresi PA, Goodin D, Jeffery D, Kappos L, Lublin FD, Rammohan K, et al. Efficacy and safety of fingolimod versus placebo: primary outcomes from the phase 3 FREEDOMS II study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Mult Scler.</i> 2012 Oct;18(4 Suppl 1):205-6.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(22)	Cutter G, Meng X, Chin P, Hashmonay R, Islam MZ. Effect of switching from intramuscular interferon b-1a to fingolimod on time to relapse in patients with relapsing remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS. <i>Mult Scler.</i> 2012 Oct;18(4 Suppl 1):412-3.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(23)	Rudick RA, Hashmonay R, Meng X, Chin P,	Anderer Studien- bzw.

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	Cutter G. Correlation between EDSS and MSFC in the FREEDOMS study. <i>Mult Scler.</i> 2012 Oct;18(4 Suppl 1):416.	Publikationstyp
(24)	Cascione M, Wynn D, Agashivala N, McCague K, Pestreich L, Schofield L, et al. Summary scores for patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. Baseline data from the trial to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability of Fingolimod (EPOC). <i>Mult Scler.</i> 2012 Oct;18(4 Suppl 1):488-9.	Anderer Endpunkte
(25)	Calabresi P, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Kottil R, Reder A, et al. Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): results from an additional 24-month double-blind, placebo-controlled study (FREEDOMS II study). <i>Neurology.</i> 2012 Sep;79(11):e90-e91.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(26)	Szabo S, Dembek C, Moore P, White LA, Wijaya H, Levy A. Estimating net health benefits of intramuscular interferon beta-1a and fingolimod in treating patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Neurology.</i> 2012 Apr 22;78(Meeting Abstracts 1):P06.194.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(27)	Tyas D, Roskell N, Zimovetz E, Rycroft C, Eckert B. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. <i>Neurology.</i> 2012 Apr 22;78(Meeting Abstracts 1):P01.136.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(28)	Antel J, Montalban X, O'Connor P, de Vera A, Cremer M, Sfikas N, et al. Long-term (7-year) data from a phase 2 extension study of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. <i>Neurology.</i> 2012 Apr 22;78(Meeting Abstracts 1):P01.129.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(29)	Montalban X, O'Connor P, Izquierdo G, von Rosenstiel P, Cremer M, Prut L, et al. Long-term fingolimod (FTY720) in relapsing MS: 5-year results from an extension of a phase II, multicentre study show a sustained low level	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	of disease activity. <i>Mult Scler.</i> 2011 Oct;17(10 Suppl 1):S442-S443.	
(30)	Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, et al. Oral fingolimod (FTY720) in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: results of a 12-month, phase 2 extension study. <i>Mult Scler.</i> 2011 Oct;17(10 Suppl 1):S193.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(31)	Hughes J. Oral fingolimod was more effective than intramuscular interferon for relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Ann Intern Med.</i> 2010;152(10):JC56+JC57.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(32)	Bonzano L, Roccatagliata L, Mancardi GL, Sormani MP. Gadolinium-enhancing or active T2 magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis clinical trials? <i>Mult Scler.</i> 2009;15(9):1043-7.	Andere Endpunkte

Thema:

Glatirameracetat: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
(1)	Calkwood J, Cree B, Crayton H, Kantor D, Steingo B, Barbato L, et al. Impact of a switch to fingolimod versus staying on glatiramer acetate or beta interferons on patient- and physician-reported outcomes in relapsing multiple sclerosis: post hoc analyses of the EPOC trial. <i>BMC Neurol.</i> 2014 Nov 26;14(1):220.	Andere Endpunkte
(2)	Boiko OV, Popova EV, Boiko AN. [Quality of life of patients receiving long-term treatment with first-line disease-modifying drugs: results of a Russian multicenter study using MusiQoL]. <i>Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova.</i> 2013;113(10 Pt 2):86-92.	Anderer Studientyp
(3)	Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis.	Andere Intervention

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	Ann Neurol. 2013 Jun;73(6):705-13.	
(4)	Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2013 Mar;73(3):327-40.	Anderer Population
(5)	Balak DM, Hengstman GJ, Cakmak A, Thio HB. Cutaneous adverse events associated with disease-modifying treatment in multiple sclerosis: a systematic review. Mult Scler. 2012 Dec;18(12):1705-17.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(6)	Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di PC, et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(10):CD007621.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(7)	Comi G, Cohen JA, Arnold DL, Wynn D, Filippi M. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. Ann Neurol. 2011 Jan;69(1):75-82.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(8)	Khoury SJ, Healy BC, Kivisakk P, Vigiuetta V, Egorova S, Guttmann CR, et al. A randomized controlled double-masked trial of albuterol add-on therapy in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol. 2010 Sep;67(9):1055-61.	Anderer Population
(9)	Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009 Oct 31;374(9700):1503-11.	Anderer Population
(10)	Metz LM, Li D, Traboulsee A, Myles ML, Duquette P, Godin J, et al. Glatiramer acetate in combination with minocycline in patients with relapsing--remitting multiple sclerosis: results of a Canadian, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Mult Scler. 2009 Oct;15(10):1183-94.	Anderer Intervention
(11)	O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500	Anderer Population

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. <i>Lancet Neurol.</i> 2009 Oct;8(10):889-97.	
(12)	Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. <i>Neurology.</i> 2009 Jun 9;72(23):1976-83.	Andere Population
(13)	Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, Miller A, Miller DH, Schmierer K, et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Neurology.</i> 2009 Mar 3;72(9):806-12.	Andere Endpunkte
(14)	Vollmer T, Panitch H, Bar-Or A, Dunn J, Freedman MS, Gazda SK, et al. Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis. <i>Mult Scler.</i> 2008 Jun;14(5):663-70.	Andere Intervention
(15)	Filippi M, Wolinsky JS, Comi G. Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. <i>Lancet Neurol.</i> 2006 Mar;5(3):213-20.	Andere Intervention
(16)	Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman AD, Lisak RP, Myers LW, et al. Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. <i>Mult Scler.</i> 2003 Dec;9(6):585-91.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(17)	Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. 1995. <i>Neurology.</i> 2001 Dec;57(12 Suppl 5):S16-S24.	Andere Population
(18)	Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC,	Andere Population

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology. 1998 Mar;50(3):701-8.	
(19)	Johnson KP. Management of relapsing/remitting multiple sclerosis with copolymer 1 (Copaxone). Mult Scler. 1996 Jul;1(6):325-6.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(20)	Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology. 1995 Jul;45(7):1268-76	Andere Population
(21)	Polman CH, Koetsier JC. [Copolymer 1 in the treatment of multiple sclerosis]. Ned Tijdschr Geneesk. 1994 Dec 31;138(53):2636-7.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(22)	Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Drexler E, Keilson M, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. Neurology. 1991 Apr;41(4):533-9.	Andere Population
(23)	Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med. 1987 Aug 13;317(7):408-14.	Andere Population
(24)	Comi G, Filippi M. The effect of glatiramer acetate (Copaxone) on disease activity as measured by cerebral MRI in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study extended by open-label treatment. Neurology. 1999;52(Suppl 2):A289.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(25)	Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the	Andere Endpunkte

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. <i>Ann Neurol.</i> 2001;49:290-7.	
(26)	Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Mult Scler.</i> 2012 Apr;18(4):418-24.	Andere Population
(27)	Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. <i>Mult Scler.</i> 2000;6:255-66.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(28)	Comi G, Filippi M. A multinational, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study extended by open-label treatment to study the effect of glatiramer acetate (Copaxone) on disease activity as measured by cerebral magnetic resonance imaging in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis [abstract]. <i>Ann Neurol.</i> 1998;44:507.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(29)	Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. <i>Neurology.</i> 2001;57:S46-S53.	Andere Population
(30)	Wynn D, Meyer C, Allen N, O'Brien D. Optimal dosing of immunomodulating drugs: a dose-comparison study of GA in RRMS. <i>Prog Neurother Neuropsychopharmacol.</i> 2008;3:137-51.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(31)	NCT01404117 A phase ii, multinational, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study assessing the safety and tolerability of laquinimod in adjunct to glatiramer acetate (GA) or interferon-beta (IFN-β) in relapsing multiple sclerosis (RMS) subjects. National Institutes of Health; 2011.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	http://www.clinicaltrials.gov .	
(32)	Voskuhl R, Wang H, Lee G, Giesser B, Tse CH, Elashoff R Combination trial of estriol plus glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect on disabilities. <i>Mult Scler</i> . 2014 Sep;20(1 Suppl 1):44.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(33)	Tenenbaum N, Schofield L, Meng X, Kern R. The PREFERMS study: evaluating real-world patient retention on oral fingolimod compared with injectable disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Neurology</i> . 2014 Apr 8;82(10 Suppl):P3.176.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(34)	Hughes B, Cascione M, Freedman MS, Agius M, Kantor D, Gudesblatt M, et al. First-dose effects of fingolimod after switching from injectable therapies in the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. <i>Mult Scler Relat Disord</i> . 2014;3(5):620-8.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(35)	Fox E, Edwards K, Burch G, Wynn DR, Laganke C, Crayton H, et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. <i>Mult Scler Relat Disord</i> . 2014;3(5):607-19.	Anderer Endpunkte
(36)	Hutchinson M, Fox RJ, Phillips JT, Miller DH, Havrdova E, Kita M, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing-remitting multiple sclerosis in the phase 3 CONFIRM study. <i>Mult Scler</i> . 2013 Apr;19(5):683.	Anderer Intervention
(37)	Zagmutt F, Carroll C. A network meta-analysis assessing the rate of adverse events and drop outs of alternative treatments for relapsing forms of multiple sclerosis. <i>Neurology</i> . 2013 Feb 12;80(Meeting Abstracts 1):P01.188.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(38)	Cascione M, Wynn D, Agashivala N, McCague K, Pestreich L, Schofield L, et al.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	Patient-reported treatment satisfaction, reasons for therapy change, and health-related quality of life at baseline from the trial to evaluate patient outcomes, safety and tolerability of fingolimod (EPOC). <i>Neurology</i> . 2013 Feb 12;80(Meeting Abstracts 1):P03.222.	
(39)	Lublin F, Cofield S, Cutter G, Salter A, Wang J, Conwit R, et al. Relapse activity in the COMBIRX trial: blinded, 7-year extension results. <i>Neurology</i> . 2013 Feb 12;80(Meeting Abstracts 1):S01.002.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(40)	Havrdova E, Gold R, Fox R, Kappos L, Phillips JT, Zhang A, et al. BG-12 (dimethyl fumarate) treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) increases the proportion of patients free of measured clinical and neuroradiologic disease activity in the phase 3 studies. <i>Neurology</i> . 2013 Feb 12;80(Meeting Abstracts 1):P07.106.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(41)	Havrdova E, Gold R, Fox RJ, Kappos L, Kita M, Sarda SP, et al. Relapses requiring intravenous steroids and multiple sclerosis-related hospitalizations: findings from the phase 3 define and confirm studies. <i>Value Health</i> . 2012 Nov;15(7):A546.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(42)	Crentsil C, Scolding N, Wilkins A, Burrow J, Bennetto L, Ingles K, et al. A comparison of the efficacy of interferon-(beta) and glatiramer acetate in relapse-rate reduction: A prospective randomisation study. <i>Mult Scler</i> . 2012 Oct;18(4 Suppl 1):209.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(43)	Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. A phase 3 trial to assess the efficacy and safety of glatiramer acetate injections 40mg administered 3 times a week compared to placebo. <i>Mult Scler</i> . 2012 Oct;18(4 Suppl 1):512.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(44)	Wolinsky JS, Narayana PA, Nelson F, Datta S, Gates B, Salter AR, et al. Using short-term MRI measures to predict long-term outcomes in the COMBIRX randomized clinical trial. <i>Mult</i>	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	Scler. 2012 Sep;18(9):S8.	
(45)	Miller D, Fox RJ, Phillips JT, Kita M, Hutchinson M, Havrdova E, et al. Effects of BG-12 on magnetic resonance imaging outcomes in CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis), a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. J Neurol. 2012 Jun;259(1 Suppl 1):S36-S37.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(46)	Havrdova E, Phillips JT, Fox RJ, Miller D, Kita M, Hutchinson M, et al. Safety and tolerability of BG-12 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the phase 3 CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) study. J Neurol. 2012 Jun;259(1 Suppl 1):S105.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(47)	Miller D, Fox R, Phillips JT, Kita M, Hutchinson M, Havrdova E, et al. Effects of BG-12 on magnetic resonance imaging (MRI) endpoints in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): data from the phase 3. Neurology. 2012 Apr 22;78(Meeting Abstracts 1):S11.001.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp
(48)	Rudick RA, Cutter GR, Baier M, Weinstock-Guttman B, Mass MK, Fisher E, et al. Estimating long-term effects of disease-modifying drug therapy in multiple sclerosis patients. Mult Scler. 2005 Dec;11(6):626-34.	Anderer Studien- bzw. Publikationstyp

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Thema:

Fingolimod: Sicherheits-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 Wirksamkeitsdaten einer Phase-II-Extensionsstudie nach 5 Jahren. Aktuelle Neurologie. 2013;40(2):79-84.	andere Intervention (kein 0,5 mg Fingolimod-Arm)
(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.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	Patient Preference and Adherence. 2013;7:309-18.	
(7)	Anonym. Fingolimod for multiple sclerosis. Drug and Therapeutics Bulletin. 2012;50(2):18-20.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(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). 2015 [Zuletzt aktualisiert 13.01.2015; abgerufen am 26.01.2015]; Abrufbar unter:	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01333501 .	
(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 Sclerosis (CFTY720DUS01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014; abgerufen am 28.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01216072 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(14)	Novartis. NCT01201356 - Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (CFTY720D2399). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 26.01.2015]; 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,	andere Endpunkte (keine

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	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]) (CFTY720D2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.08.2012; abgerufen am 28.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00774670 .	kardiale Sicherheit)
(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-	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	<p>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.</p>	
(26)	<p>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.</p>	<p>anderer Studientyp (randomisierte Phase-2-Studie)</p>
(27)	<p>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). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01317004.</p>	<p>andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)</p>
(28)	<p>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.</p>	<p>Review ohne zusätzlich relevante Studie</p>
(29)	<p>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.</p>	<p>anderer Studientyp (Mixed Treatment Comparison von randomisierten Studien)</p>
(30)	<p>Cohen M, Maillart E, Tourbah A, De Seze J, Vukusic S, Brassat D, et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis:</p>	<p>andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)</p>

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	a French prospective study. JAMA neurology. 2014;71(4):436-41.	
(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 first dose of fingolimod. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2014;3(3):408-12.	anderer Studientyp (retrospektive Datenerhebung)
(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)
(33)	Fragoso YD, Arruda CC, Arruda WO, Brooks JBB, Damasceno A, Damasceno CAA, et al. The real-life experience with cardiovascular complications in the first dose of fingolimod for multiple sclerosis. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2014;72(9):712-4.	anderer Studientyp (retrospektive Datenerhebung)
(34)	Laroni A, Brogi D, Morra VB, Guidi L, Pozzilli C, Comi G, et al. Safety of the first dose of fingolimod for multiple sclerosis: Results of an open-label clinical trial. BMC Neurology. 2014;14(1).	andere Population (Compassionate-use-Programm)
(35)	Tavazzi E, Rovaris M, La Mantia L. Drug therapy for multiple sclerosis. CMAJ. 2014;186(11):833-40.	Review ohne zusätzlich relevante Studie

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

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

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

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 09.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; 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 09.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; 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). 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.08.2014; abgerufen am 05.02.2015]; 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 13.11.2014; abgerufen am 02.02.2015]; 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 21.05.2014; abgerufen am 05.02.2015]; 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). 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; 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 06.08.2014; abgerufen am 05.02.2015]; 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)	Charite University Berlin. NCT01790269 - Monitoring Natural Killer Cells in Multiple Sclerosis Patients Treated With Fingolimod. 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.09.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790269 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(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 04.10.2013]; Abrufbar unter:	andere Vergleichstherapie (Fingolimod)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670449 .	
(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). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; 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 09.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; 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). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201356 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(21)	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	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 08.07.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02021162 .	
(22)	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)
(23)	Kuopio University Hospital. NCT01704183 - Effect of Fingolimod on the Cardiac Autonomic Regulation in Patients With Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.05.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704183 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(24)	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)
(25)	Heinrich-Heine University Duesseldorf. NCT01755871 - Long-term Effect of Fingolimod on Circulating Immunocompetent Mononuclear Cells in Patients With Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 11.11.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755871 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(26)	University of Southern California. NCT01592097 - Exploratory Study to Assess Clinical Response to Gilenya (Fingolimod) in	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 .	
(27)	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 21.08.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623596 .	keine Ergebnisse (laufende Studie)
(28)	Novartis. NCT01442194 - Safety Study in Patients With Multiple Sclerosis Treated Fingolimod or Other Approved Disease-modifying Therapies (CFTY720D2403). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442194 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(29)	Simnad V. NCT01811290 - A Pilot Study Assessing the Impact of Gilenya Therapy on Bone Density Change in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.07.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811290 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(30)	Novartis. NCT01585298 - Study to validate telemetric ECG Systems for first Dose Administration of Fingolimod (START) (CFTY720DDE17). 2014 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585298 .	andere Studiendauer (1 Woche)
(31)	Novartis. NCT01621269 - ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon (CFTY720DDE12). 2014 [Zuletzt aktualisiert 29.09.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621269 .	andere Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(32)	Novartis. NCT01333501 - Fingolimod Versus Interferon Beta 1b in Cognitive Symptoms (CFTY720DIT01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 13.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333501 .	keine Ergebnisse (laufende Studie)
(33)	Novartis. NCT01498887 - Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy (CFTY720DES03). 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498887 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(34)	Novartis. NCT01436643 - Combination of Antidepressants and Fingolimod Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients With Depression (CFTY720DDE06). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.09.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436643 .	andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva)
(35)	Novartis. NCT01633112 - MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone (CFTY720D2312). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633112 .	keine Ergebnisse (rekrutierende Studie)
(36)	Novartis. NCT01285479 - Pregnancy Registry Trial (CFTY720D2404). 2014 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285479 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(37)	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)
(38)	Vehoff J. NCT02048072 - Evaluation of the Autonomic Nervous System During First-	andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	dosing With 0.5mg of Fingolimod (Gilenya) in Patients With Relapsing-remitting MS. 2015 [Zuletzt aktualisiert 02.02.2015; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02048072 .	(keine)
(39)	University Hospital Toulouse. NCT01981161 - Difference in Efficacy of Natalizumab Versus Fingolimod for the Treatment of Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 22.07.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01981161 .	andere Vergleichstherapie (Tysabri)
(40)	Novartis. NCT01709812 - Effect of an Individualized Patient Support Program on Treatment Satisfaction in Fingolimod-treated Patients With RRMS (CFTY720DDE19). 2014 [Zuletzt aktualisiert 29.09.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709812 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(41)	Charite University Berlin. NCT01647880 - Modification of Visual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.09.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647880 .	andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte)
(42)	Novartis. NCT01578330 - A 12 -Month, Open-label, Multi-center Study to Explore the Health Outcomes of FTY720 (CFTY720DTR01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578330 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(43)	Novartis. NCT01705236 - A 3-year Multi-center Study to Describe Changes of OCT Parameters Under Treatment With Gilenya (CFTY720DDE15TS). 2014 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705236 .	andere Intervention (optische Kohärenz-Tomographie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(44)	Northwestern University. NCT00273364 - Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study. 2014 [Zuletzt aktualisiert 23.09.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273364 .	andere Intervention (Stammzelltherapie vs. Standardtherapie [IFN, GA, Gilenya, Tysabri])
(45)	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)
(46)	Stony Brook University. NCT02141022 - Computerized Exercise Training for Cognitive Remediation in Adults With Multiple Sclerosis Treated With Gilenya (CFTY720DUS26T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 19.11.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141022 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(47)	McGill University. NCT02137707 - Biologic Basis for Multiple Sclerosis Disease Progression in RRMS Patients Treated With Gilenya (CFTY720DCA04T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.05.2014; abgerufen am 16.10.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137707 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(48)	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. NCT02193217 - A Phase 1 Study to Explore the Cardiac Pharmacodynamics of MT-1303. 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.08.2014; abgerufen am 16.10.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193217 .	andere Population (gesunde Probanden)
(49)	Turku University Hospital. NCT02139696 - Sphingosine-1 Phosphate -Receptor Targeting and Microglial Activation. 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.05.2014; abgerufen am 16.10.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139696 .	andere Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(50)	Biogen. NCT02241785 - Natalizumab (BG00002) as an Efficacy Switch in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (MS) After Failure on Other Therapies. 2015 [Zuletzt aktualisiert 15.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02241785 .	andere Intervention (Tysabri)
(51)	Novartis. NCT02232061 - Long-term, Open-label, Multicenter Study Assessing Long-term Cardiovascular Risks in Patients Treated With Fingolimod (CFTY720D2409). 2014 [Zuletzt aktualisiert 02.09.2014; abgerufen am 04.12.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02232061 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(52)	University of Southern California. NCT02225977 - Assessing Induction of Type II (M2) Monocytes/Macrophages in Patients Receiving Gilenya.: 2014 [Zuletzt aktualisiert 25.08.2014; abgerufen am 04.12.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02225977 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(53)	University Hospital Basel. NCT02277964 - An Observational Study to Evaluate Disease Control, Safety and Immunological Changes in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Transferred From Previous Treatment With Natalizumab to Fingolimod.: 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.10.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02277964 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(54)	Novartis. NCT02307838 - Long-term Follow-up at 10 Years of Patients Enrolled in the Fingolimod Phase II Program in Relapsing Multiple Sclerosis (CFTY720D2201E2). 2014 [Zuletzt aktualisiert 01.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02307838 .	andere Intervention (keine Intervention)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(55)	University of Colorado. NCT02307877 - Comparative Effectiveness of Long Term Fingolimod Versus Glatiramer Acetate on Brain Atrophy Rates, Cognition and Patient Reported Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02307877 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(56)	University Hospital Muenster. NCT02325440 - A 32-week, Monocentric, Exploratory, Single Arm Study to Assess Immune Function and MRI Disease Activity in Patients With RRMS Transferred From Previous Treatment With Natalizumab to Gilenya (Fingolimod) (CFTY720D2415T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 19.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02325440 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(57)	Novartis. NCT02335892 - Patient Reported Outcomes With Fingolimod in Local Experience (PROFILE) (CFTY720DGB04). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02335892 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(58)	Novartis. NCT00340834 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (TRANSFORMS). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014; abgerufen am 14.03.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00340834 .	andere Vergleichstherapie (IFN-beta 1a i.m.)

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (ICTRP)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	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)
(2)	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)
(3)	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)
(4)	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)
(5)	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)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(6)	Novartis. NCT01585298 - Study to validate telemetric ECG systems for first dose administration of fingolimod (START) (CFTY720DDE17). 2014 [Zuletzt aktualisiert 05.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01585298 .	andere Studiendauer (1 Woche)
(7)	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)
(8)	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)
(9)	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)
(10)	Novartis. EUCTR2007-002627-32 - efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod in patients with primary progressive multiple sclerosis (2007-002627-32). 2015 [Zuletzt aktualisiert 06.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter:	andere Population (PPMS)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-CZ .	
(11)	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)
(12)	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 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 .	andere Studiendauer (4 Monate)
(13)	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)
(14)	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:	andere Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-FI .	
(15)	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)
(16)	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 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023023-19-IT .	keine Ergebnisse (laufende Studie)
(17)	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)
(18)	Novartis. NCT01285479 - Pregnancy Registry Trial (CFTY720D2404). 2015 [Zuletzt aktualisiert 05.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01285479 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(19)	Novartis. EUCTR2010-024017-31 - A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label,	andere Studiendauer (6 Monate)

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 (CFTY720DIT02). 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.08.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-024017-31-IT .	
(20)	Novartis. NCT01310166 - Biomarker Study After Initiation of Treatment With Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DDE01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 26.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01310166 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(21)	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 Studiendauer (32 Wochen)
(22)	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)
(23)	Novartis. NCT01420055 - Fingolimod - Response According to Coping - Evaluation (CFTY720DFR03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 21.02.2014];	andere Studiendauer (4 Monate)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01420055 .	
(24)	Novartis. NCT01442194 - Safety Study in Patients With Multiple Sclerosis Treated Fingolimod or Other Approved Disease-modifying Therapies (CFTY720D2403). 2014 [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01442194 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(25)	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 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000770-60-IT .	andere Vergleichstherapie (keine)
(26)	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)
(27)	Novartis. NCT01497262 - Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2325). 2014 [Zuletzt aktualisiert 05.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01497262 .	andere Studiendauer (4 Monate)
(28)	Novartis. NCT01498887 - Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus	anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy (CFTY720DES03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 26.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01498887 .	(Beobachtungsstudie)
(29)	Novartis. NCT01534182 - Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (CFTY720DRU01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 18.08.2014; abgerufen am 29.08.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01534182 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(30)	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]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001437-16-DE .	andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte)
(31)	Novartis. NCT01578330 - A 12 -Month, Open-label, Multi-center Study to Explore the Health Outcomes of FTY720 (CFTY720DTR01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01578330 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(32)	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 07.10.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000653-32-DE .	andere Studiendauer (1 Woche)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(33)	Novartis. NCT01621269 - ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon (CFTY720DDE12). 2013 [Zuletzt aktualisiert 13.10.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01621269 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(34)	MSN Laboratories. CTRI/2012/05/002703 - Bioequivalence study of Fingolimod 0.5 mg capsules. 2014 [Zuletzt aktualisiert 06.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002703 .	andere Population (gesunde Probanden)
(35)	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 01.09.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01623596 .	keine Ergebnisse (laufende Studie)
(36)	Novartis. NCT01633112 - MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone (CFTY720D2312). 2014 [Zuletzt aktualisiert 05.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01633112 .	keine Ergebnisse (rekrutierende Studie)
(37)	Charite Universitaet Berlin. EUCTR2011-004787-30 - Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya. 2012 [Zuletzt aktualisiert 06.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004787-30-DE .	andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte)
(38)	Charite Universitaetsmedizin Berlin. NCT01647880 - MODification of VISual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by	andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Gilenya (MOVING Study). 2014 [Zuletzt aktualisiert 06.10.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01647880 .	
(39)	Osvah Pharmaceutical. IRCT201112267419N4 - Randomized, open labeled, multicenter study evaluating safety Fingolide in patients with Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 06.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201112267419N4 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(40)	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). 2015 [Zuletzt aktualisiert 26.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-SE .	andere Population (PPMS)
(41)	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)
(42)	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)
(43)	Heinrich-Heine University Duesseldorf.	andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	NCT01755871 - Long-term Effect of Fingolimod on Circulating Immunocompetent Mononuclear Cells in Patients With Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.11.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01755871 .	(keine)
(44)	Novartis. EUCTR2011-005677-23 - Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis (CFTY720D2311). 2013 [Zuletzt aktualisiert 04.11.2013; abgerufen am 11.03.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-LT .	andere Population (Patienten im Kindesalter)
(45)	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). 2014 [Zuletzt aktualisiert 30.06.2014; abgerufen am 29.08.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-005507-40-IT .	andere Vergleichstherapie (keine)
(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). 2014 [Zuletzt aktualisiert 19.05.2014; abgerufen am 29.08.2014]; 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	andere Endpunkte (Mikroglia-Aktivierung)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	23.12.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-004626-28-FI .	
(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)	Universitaetsklinikum Muenster. EUCR2013-004616-21 - 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 Vergleichstherapie (keine)
(50)	Turku University Hospital. EUCR2014-000296-12 - Not available. 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.04.2014; abgerufen am 29.08.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000296-12-FI .	andere Vergleichstherapie (keine)
(51)	McGill University. NCT02137707 - Biologic Basis for Multiple Sclerosis Disease Progression in RRMS Patients Treated With GilenyaIGLOO. 2014 [Zuletzt aktualisiert 19.05.2014; abgerufen am 29.08.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02137707 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(52)	Zenith Technology Corporation Limited. ACTRN12614000600640 - Comparative assessment of the absorption of a generic	andere Population (gesunde Probanden)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<p>formulation of fingolimod capsule against the innovator fingolimod capsule conducted under fasting conditions in healthy male and female volunteers 2014 [Zuletzt aktualisiert 30.06.2014; abgerufen am 29.08.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000600640.</p>	
(53)	<p>Zenith Technology Corporation Limited ACTRN12614000599673 - Comparative assessment of the absorption of a generic formulation of fingolimod capsule against the innovator fingolimod capsule conducted under fed conditions in healthy male and female volunteers 2014 [Zuletzt aktualisiert 30.06.2014; abgerufen am 29.08.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000599673.</p>	andere Population (gesunde Probanden)
(54)	<p>Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. NCT02193217 - A Phase 1 Study to Explore the Cardiac Pharmacodynamics of MT-1303. 2014 [Zuletzt aktualisiert 18.08.2014; abgerufen am 29.08.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02193217.</p>	andere Population (gesunde Probanden)
(55)	<p>Novartis. NCT02232061 - Long-term, Open-label, Multicenter Study Assessing Long-term Cardiovascular Risks in Patients Treated With Fingolimod (CFTY720D2409). 2014 [Zuletzt aktualisiert 15.09.2014; abgerufen am 04.12.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02232061.</p>	andere Vergleichstherapie (keine)
(56)	<p>University of Southern California. NCT02225977 - Assessing Induction of Type II (M2) Monocytes/Macrophages in Patients Receiving Gilenya.: 2014 [Zuletzt aktualisiert 08.09.2014; abgerufen am 04.12.2014]; Abrufbar unter:</p>	andere Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225977 .	
(57)	Novartis. EUCTR2013-002660-17 - Long-term follow-up at 10-years of patients enrolled in the fingolimod Phase II program in relapsing multiple sclerosis (CFTY720D2201E2). 2015 [Zuletzt aktualisiert 06.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002660-17-PT .	andere Intervention (keine Intervention)
(58)	Biogen. EUCTR2013-004622-29 - Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System (CNS) Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Subjects. 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.11.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004622-29-IT .	andere Vergleichstherapie (Natalizumab)
(59)	VU University Medical Center. EUCTR2014-001012-19 - Effects of fingolimod on advanced brain measures and clinical measures in multiple sclerosis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001012-19-NL .	anderer Studientyp (nicht-randomisierte Studie)
(60)	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. 2012 [Zuletzt aktualisiert 01.05.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-000704-17-gb .	andere Vergleichstherapie (IFN-beta 1a i.m.)
(61)	Novartis. NCT00340834 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-	andere Vergleichstherapie (IFN-

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (TRANSFORMS). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=nct00340834 .	beta 1a i.m.)

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 controlled study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon b-1a i.m. once weekly in	andere Population (Patienten im Kindesalter)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 .	
(4)	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 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(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 08.10.2013]; 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 (CFTY720D2306). 2014 [Zuletzt aktualisiert 02.09.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	andere Population (PPMS)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.07.2014; abgerufen am 15.10.2014]; 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 13.02.2014; abgerufen am 15.10.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005507-40 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(10)	Novartis. 2007-001714-16 - A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel, time-lagged, ascending, multi-centre, multiple-dose	andere Population (Asthma)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 .	
(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 aktualisiert 13.10.2011; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019029-32 .	andere Studiendauer (4 Monate)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<u>019029-32.</u>	
(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 (laufende 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). 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.05.2014; abgerufen am 15.10.2014]; 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. 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)
(17)	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	andere Population (Patienten mit chronisch inflammatorisch demyelinisierender Polyradikuloneuropathie [CIDP])

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<p>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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005280-24.</p>	
(18)	<p>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.</p>	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(19)	<p>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.</p>	andere Studiendauer (3 Monate)
(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-remitting multiple sclerosis</p>	andere Vergleichstherapie (Placebo)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	(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 .	
(21)	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 .	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)
(22)	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 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024017-31 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(23)	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 .	andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte)
(24)	Novartis. 2004-004958-63 - A two-year	andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 .	(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 (CFTY720A2302E01). 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)	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)
(27)	Charite Universitaet Berlin. 2012-000411-91 - Monitoring natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with fingolimod: a monocentric, prospective, one year, baseline-to-	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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:2012-000411-91 .	
(28)	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:2004-004377-28 .	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)
(29)	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)
(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-	andere Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<u>002694-66.</u>	
(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)	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])
(33)	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)
(34)	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)
(35)	Novartis. 2011-000770-60 - An open-label,	andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 .	(keine)
(36)	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 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(37)	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)
(38)	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 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-	andere Intervention (AVP-923)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<u>002178-22.</u>	
(39)	Merck Serono. 2013-004450-21 - Multicenter, open-label, 12 weeks, phase IV prospective randomized study aimed at evaluating whether subcutaneous 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 .	andere Intervention (IFN beta-1a)
(40)	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-search/trial/2013-001656-35/AT .	andere Intervention (Dimethylfumarat)
(41)	Universitätsklinikum 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 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(42)	Novartis. 2014-001241-24 - Long-term, open-label, multicenter study assessing long-term cardiovascular risks in patients treated with fingolimod (CFTY720D2409). 2014 [Zuletzt aktualisiert 30.07.2014; abgerufen am 15.10.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	andere Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	search/trial/2014-001241-24/BE .	
(43)	Novartis. 2013-002660-17 - Long-term follow-up at 10-years of patients enrolled in the fingolimod Phase II program in relapsing multiple sclerosis (CFTY720D2201E2). 2015 [Zuletzt aktualisiert 02.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002660-17/PT .	andere Intervention (keine Intervention)
(44)	Biogen. 2013-004622-29 - A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Assess the Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Subjects. 2014 [Zuletzt aktualisiert 10.11.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004622-29/IT .	andere Vergleichstherapie (Natalizumab)
(45)	VU University Medical Center. 2014-001012-19 - Effects of fingolimod on functional brain adaptation and clinical measures in multiple sclerosis (CFTY720DNL02T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.12.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001012-19/NL .	anderer Studientyp (nicht-randomisierte Studie)
(46)	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. 2011 [Zuletzt aktualisiert 26.07.2011; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000704-17/DE .	andere Vergleichstherapie (IFN-beta 1a i.m.)

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (PharmNet.Bund)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Vergleichstherapie (keine)
(2)	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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Population (Uveitis)
(3)	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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Population (akute demyelinisierende optische Neuritis)
(4)	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	andere Population (Patienten im Kindesalter)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	in pediatric patients with multiple sclerosis (CFTY720D2311). 2013 [Zuletzt aktualisiert 16.12.2013; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	
(5)	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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(6)	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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Population (PPMS)
(7)	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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Studiendauer (6 Monate)
(8)	Novartis. 2011-005280-24 - A double-blind,	andere Population (Patienten mit

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	chronisch inflammatorisch demyelinisierender Polyradikuloneuropathie [CIDP])
(9)	Charite Universitaet Berlin. 2011-004787-30 - Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya. 2012 [Zuletzt aktualisiert 26.10.2012; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Outcomes (ophthalmologische Endpunkte)
(10)	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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Studiendauer (1 Woche)
(11)	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). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.04.2014; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(12)	Novartis. 2010-023023-19 - A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group pilot study to	keine Ergebnisse (laufende Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<p>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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p>	
(13)	<p>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). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.07.2014; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p>	andere Studiendauer (6 Monate)
(14)	<p>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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p>	andere Studiendauer (32 Wochen)
(15)	<p>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</p>	andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	aktualisiert 02.09.2013; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	
(16)	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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Vergleichstherapie (keine)
(17)	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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Studiendauer (4 Monate)
(18)	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). 2014 [Zuletzt aktualisiert 26.08.2014; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Population (PPMS)
(19)	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	andere Vergleichstherapie (Placebo)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	multiple sclerosis (CFTY720D2301). 2009 [Zuletzt aktualisiert 20.07.2009; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	
(20)	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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)
(21)	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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)
(22)	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). 2011 [Zuletzt aktualisiert	andere Vergleichstherapie (Placebo)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	14.06.2011; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	
(23)	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. 2011 [Zuletzt aktualisiert 31.03.2011; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Vergleichstherapie (IFN-beta 1a i.m.)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (clinicaltrials.gov)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis.NCT01497262. [Zuletzt aktualisiert 09.12.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01497262	Anderer Studientyp
(2)	Long-term Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis.NCT00662649. [Zuletzt aktualisiert 09.06.2012; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00662649	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(3)	Disease Control and Safety in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Switching From Natalizumab to Fingolimod (TOFIINGO).NCT01499667. [Zuletzt aktualisiert 06.08.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499667	Studiendauer zu kurz
(4)	Effect of Physical ACTivity in Fingolimod Treated patiEnts (PACE) With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis.NCT01490840. [Zuletzt aktualisiert 09.12.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01490840	Studiendauer zu kurz
(5)	Biomarker Study After Initiation of Treatment With Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (Biobank).NCT01310166. [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01310166	Anderer Studientyp
(6)	FTY720 in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis. NCT00731692 [Zuletzt aktualisiert 21.05.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00731692	Andere Population
(7)	Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. NCT00333138. [Zuletzt aktualisiert 24.12.2013; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00333138	Andere Endpunkte
(8)	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.NCT01779934. [Zuletzt aktualisiert 13.11.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779934	
(9)	An Extension Study of the Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis.NCT00670449. [Zuletzt aktualisiert 26.06.2013; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670449	Anderer Studientyp
(10)	Computerized Exercise Training for Cognitive Remediation in Adults With Multiple Sclerosis Treated With Gilenya.NCT02141022. [Zuletzt aktualisiert 19.11.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141022	Andere Endpunkte
(11)	Tolerability and Safety and Health Outcomes in Relapsing Multiple Sclerosis (MS) Patients.NCT01127750 [Zuletzt aktualisiert 18.01.2012; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127750	Anderer Studientyp
(12)	Effect of Treatment With Fingolimod on the Immune Response Following Seasonal Flu Vaccination and Tetanus Booster Injection in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). [Zuletzt aktualisiert 15.05.2012; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199861	Studiendauer zu kurz
(13)	Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: ClinicalTrials.gov/show/NCT01201356	Anderer Studientyp
(14)	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. [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014;	Studiendauer zu kurz

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216072	
(15)	Long-term Effect of Fingolimod on Circulating Immunocompetent Mononuclear Cells in Patients With Multiple Sclerosis (BiobankII).NCT01755871. [Zuletzt aktualisiert 11.11.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01755871	Anderer Studientyp
(16)	Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS).NCT00537082. [Zuletzt aktualisiert 19.04.2011; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537082	Studiendauer zu kurz
(17)	Fingolimod Versus Interferon Beta 1b in Cognitive Symptoms (Cognition).NCT01333501 [Zuletzt aktualisiert 13.01.2015; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01333501	Andere Endpunkte
(18)	Safety and Efficacy of Fingolimod in MS Patients in China. NCT01941004. [Zuletzt aktualisiert 29.04.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941004	Studiendauer zu kurz
(19)	STudy to vAlidate telemetRic ECG Systems for firsT Dose Administration of Fingolimod (START).NCT01585298. [Zuletzt aktualisiert 09.12.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01585298	Anderer Studientyp
(20)	ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon.NCT01621269. [Zuletzt aktualisiert 29.09.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01621269	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(21)	Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy (EARLIMS).NCT01498887. [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01498887	Anderer Studientyp
(22)	Combination of Antidepressants and Fingolimod Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients With Depression (REGAIN).NCT01436643. [Zuletzt aktualisiert 24.09.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01436643	Anderer Studientyp
(23)	Fingolimod -Response According to Coping - Evaluation (GRACE). NCT01420055. [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01420055	Anderer Studientyp
(24)	Patients With RRMS:Candidates for MS Therapy Change. NCT01317004. [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317004	Studiendauer zu kurz
(25)	Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (EPOC).NCT01534182. [Zuletzt aktualisiert 07.08.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01534182	Studiendauer zu kurz
(26)	Long-term Follow-up of Fingolimod Phase II Study Patients.NCT02307838. [Zuletzt aktualisiert 01.12.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307838	Anderer Studientyp
(27)	Effect of an Individualized Patient Support	Studiendauer zu kurz

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Program on Treatment Satisfaction in Fingolimod-treated Patients With RRMS (STAY).NCT01709812. [Zuletzt aktualisiert 29.09.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709812	
(28)	Study to Assess Immune Function and MRI Disease Activity in RRMS Patients When Switching From Natalizumab to Gilenya (ToFingo2).NCT02325440. [Zuletzt aktualisiert 19.12.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02325440	Anderer Studientyp
(29)	Evaluation of the Autonomic Nervous System During First-dosing With 0.5mg of Fingolimod (Gilenya) in Patients With Relapsing-remitting MS (ANSO). NCT02048072. [Zuletzt aktualisiert 02.02.2015; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02048072	Anderer Studientyp
(30)	A 12 -Month, Open-label, Multi-center Study to Explore the Health Outcomes of FTY720.NCT01578330. [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578330	Anderer Studientyp
(31)	Long-term, Open-label, Multicenter Study Assessing Long-term Cardiovascular Risks in Patients Treated With Fingolimod.NCT02232061. [Zuletzt aktualisiert 02.09.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02232061	Anderer Studientyp
(32)	Natalizumab (BG00002) as an Efficacy Switch in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (MS) After Failure on Other Therapies. NCT02241785. [Zuletzt aktualisiert 15.01.2015; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter:	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02241785	
(33)	A Phase 1 Study to Explore the Cardiac Pharmacodynamics of MT-1303. NCT02193217 [Zuletzt aktualisiert 07.08.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193217	Anderer Studientyp
(34)	A 3-year Multi-center Study to Describe Changes of OCT Parameters Under Treatment With Gilenya® (PASSOS).NCT01705236. [Zuletzt aktualisiert 09.12.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01705236	Anderer Studientyp
(35)	MODification of VISual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study). NCT01647880. [Zuletzt aktualisiert 17.09.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647880	Anderer Studientyp
(36)	A Study of the Effect of FTY720 on Pulmonary Function in Patients With Moderate Asthma.NCT00785083 [Zuletzt aktualisiert 08.05.2009; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00785083	Anderer Studientyp

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (ICTRP)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Long-term, Open-label, Multicenter Study Assessing Long-term Cardiovascular Risks in Patients Treated With Fingolimod.NCT02232061. [Zuletzt aktualisiert 15.09.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02232061	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(2)	Assessing Induction of Type II (M2) Monocytes/Macrophages in Patients Receiving Gilenya. [Zuletzt aktualisiert 08.09.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225977	Anderer Studientyp
(3)	A Phase 1 Study to Explore the Cardiac Pharmacodynamics of MT-1303. [Zuletzt aktualisiert 15.07.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02193217	Andere Population
(4)	A single dose, randomized, blinded, bioequivalence study of a test formulation of fingolimod capsule in a 2 way crossover comparison against the innovator fingolimod capsule conducted under fed conditions in healthy male and female volunteers. [Zuletzt aktualisiert 30.06.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000599673	Andere Population
(5)	A single dose, randomized, blinded, bioequivalence study of a test formulation of fingolimod capsule in a 2 way crossover comparison against the innovator fingolimod capsule conducted under fasting conditions in healthy male and female volunteers. [Zuletzt aktualisiert 30.06.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000600640	Andere Population
(6)	An Investigator-initiated, Multicenter, Phase IV, Open-label Study to Evaluate the Biological Basis for Disease Progression in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Patients Treated in Routine Practice With Gilenya for 5 Years. [Zuletzt aktualisiert 19.05.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter:	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02137707	
(7)	No title given [Zuletzt aktualisiert 28.04.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000296-12-FI	Anderer Studientyp
(8)	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) - ToFingo Successor. EUCR2013-004616-21-DE. [Zuletzt aktualisiert 24.03.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004616-21-DE	Studiendauer zu kurz
(9)	Evaluation of the Autonomic Nervous System During First-dosing With 0.5mg of Fingolimod (Gilenya) in Patients With Relapsing-remitting MS ANSG. [Zuletzt aktualisiert 10.02.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02048072	Anderer Studientyp
(10)	Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis? [Zuletzt aktualisiert 23.12.2013; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004626-28-FI	Anderer Studientyp
(11)	Safety and Efficacy of Fingolimod in MS Patients in China. [Zuletzt aktualisiert 19.05.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941004	Studiendauer zu kurz
(12)	An open-label, single arm study to provide access to fingolimod to MS patients who completed fingolimod phase IIIb studies and who benefited	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	from treatment with fingolimod or do not have suitable alternative treatment options, but do not have access to the reimbursed drug. [Zuletzt aktualisiert 30.06.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005507-40-IT	
(13)	Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 19.08.2013; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-IT	Andere Population
(14)	The Long-term Effect of Fingolimod on Circulating Immunocompetent Mononuclear Cells in Patients With Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 24.11.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01755871	Anderer Studientyp
(15)	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 - NKZellen-Version1.0. [Zuletzt aktualisiert 10.11.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000411-91-DE	Anderer Studientyp
(16)	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 – STAY. [Zuletzt aktualisiert 11.03.2013; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID	Studiendauer zu kurz

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	=EUCTR2012-002637-11-DE	
(17)	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 - efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod in patients with primary progressive multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 26.01.2015; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-SE	Anderer Studientyp
(18)	Randomized, open labeled, multicenter study evaluating safety Fingolide® in patients with Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis - [Zuletzt aktualisiert 02.02.2015; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201112267419N4	Anderer Studientyp
(19)	Long-term follow-up at 10-years of patients enrolled in the fingolimod Phase II program in relapsing multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 06.01.2013; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002660-17-PT	Anderer Studientyp
(20)	Effects of fingolimod on advanced brain measures and clinical measures in multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001012-19-NL	Anderer Studientyp
(21)	MODification of VISual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study) MOVING. [Zuletzt aktualisiert 06.10.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar	Andere Endpunkte

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01647880	
(22)	Modification of the visual outcome after optic neuritis in CIS or MS by Gilenya® - MOVING. [Zuletzt aktualisiert 06.01.2015; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004787-30-DE	Andere Endpunkte
(23)	Bioequivalence study of Fingolimod 0.5 mg capsules. [Zuletzt aktualisiert 02.02.2015; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002703	Andere Population
(24)	ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon ENGYNE. [Zuletzt aktualisiert 13.10.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621269	Anderer Studientyp
(25)	STudy to vAlidate telemetRic ECG Systems for firsT Dose Administration of Fingolimod (START) START. [Zuletzt aktualisiert 05.01.2015 abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01585298	Anderer Studientyp
(26)	A study to explore heart function during first dose administration of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 07.10.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000653-32-DE	Anderer Studientyp
(27)	A 12 -Month, Open-label, Multi-center Study to Explore the Health Outcomes of FTY720. [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578330	
(28)	A 3 year study to determine if optical coherence tomography can be used to measure disease progression in patients with multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 25.09.2012; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001437-16-DE	Anderer Studientyp
(29)	Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (EPOC) EPOC. [Zuletzt aktualisiert 18.08.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01534182	Studiendauer zu kurz
(30)	Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy EARLiMS. [Zuletzt aktualisiert 26.01.2015; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01498887	Anderer Studientyp
(31)	Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 05.01.2015; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497262	Anderer Studientyp
(32)	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. [Zuletzt aktualisiert 24.07.2012; abgerufen am 16NCT01442194.02.2015]; Abrufbar unter:	Andere Endpunkte

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002969-38-DE	
(33)	Safety Study in Patients With Multiple Sclerosis Treated Fingolimod or Other Approved Disease-modifying Therapies PASSAGE. [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01442194	Anderer Studientyp
(34)	Fingolimod -Response According to Coping - Evaluation GRACE. [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01420055	Anderer Studientyp
(35)	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. [Zuletzt aktualisiert 09.12.2013; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001692-39-DE	Anderer Studientyp
(36)	A study to evaluate disease control and safety in patients with RRMS switching from natalizumab to fingolimod. [Zuletzt aktualisiert 27.01.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001442-15-DE	Studiendauer zu kurz
(37)	Biomarker Study After Initiation of Treatment With Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Biobank. [Zuletzt aktualisiert 26.01.2015; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01310166	Studiendauer zu kurz

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(38)	A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/day in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis who are candidates for MS therapy change from Previous Disease Modifying Therapy – GOLDEN. [Zuletzt aktualisiert 28.08.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024017-31-IT	Studiendauer zu kurz
(39)	Pregnancy Registry Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01285479	Anderer Studientyp
(40)	Long Term Study of Fingolimod in MS Patients From the FTY Clinical Program. [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01281657	Anderer Studientyp
(41)	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 EPOC. [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01216072	Studiendauer zu kurz
(42)	long-term safety, tolerability and efficacy study of 0.5 mg fingolimod once daily in patients with multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 09.10.2012; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-FI	Anderer Studientyp
(43)	A 3-month blinded, randomized, multicenter, placebocontrolled study to evaluate the effect of	Studiendauer zu kurz

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	treatment with fingolimod on the immune response following seasonal influenza vaccination and tetanus toxoid booster injection in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 23.05.2012; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019028-30-FI	
(44)	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. [Zuletzt aktualisiert 22.10.2012; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-DE	Anderer Studientyp
(45)	An Extension Study of Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00670449	Anderer Studientyp
(46)	Efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod in patients with primary progressive multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 06.01.2015; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-CZ	Andere Population
(47)	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. [Zuletzt aktualisiert 16.10.2012; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-SE	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(48)	Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537082	Studiendauer zu kurz
(49)	Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00333138	Anderer Endpunkte
(50)	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]).). [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 16.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00774670	Anderer Studientyp

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (EU Clinical Trials Register)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	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). [Zuletzt aktualisiert 29.11.2012; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Anderer Endpunkte

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	search/trial/2011-001442-15/DE	
(2)	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. [Zuletzt aktualisiert 25.02.2013; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002637-11/DE	Studiendauer zu kurz
(3)	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). [Zuletzt aktualisiert 12.03.2014; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/-search/trial/2013-004616-21/DE	Studiendauer zu kurz
(4)	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. [Zuletzt aktualisiert 13.02.2014; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005507-40/IT	Anderer Studientyp
(5)	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. [Zuletzt aktualisiert 07.11.2012; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	search/trial/2012-000835-18/SE	
(6)	A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active controlled study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon β -1a i.m. once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 26.02.2013; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005677-23/IT	Andere Population
(7)	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. [Zuletzt aktualisiert 14.07.2014; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002969-38/DE	Andere Endpunkte
(8)	A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5mg fingolimod administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 02.09.2014; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002627-32/CZ	Andere Population
(9)	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. [Zuletzt aktualisiert 06.08.2010; abgerufen am 1.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020515-37/FI	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(10)	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. [Zuletzt aktualisiert 13.10.2011; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019029-32/DE	Studiendauer zu kurz
(11)	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). [Zuletzt aktualisiert 27.06.2012; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000653-32/DE	Studiendauer zu kurz
(12)	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. [Zuletzt aktualisiert 14.05.2011; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004122-24/SE	Anderer Studientyp
(13)	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. [Zuletzt aktualisiert 17.05.2011; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019028-30/FI	Studiendauer zu kurz
(14)	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	Studiendauer zu kurz

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis who are candidates for MS therapy change from Previous Disease Modifying Therapy. [Zuletzt aktualisiert 15.03.2011; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024017-31/IT	
(15)	Modification of the visual outcome after optic neuritis in CIS or MS by Gilenya®. [Zuletzt aktualisiert 26.10.2012; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004787-30/DE	Andere Endpunkte
(16)	Effect of fingolimod on cardiac autonomic regulation in MS-patients. [Zuletzt aktualisiert 12.10.2012; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002694-66/FI	Andere Endpunkte
(17)	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. [Zuletzt aktualisiert 19.12.2012; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000411-91/DE	Anderer Studientyp
(18)	Effects of fingolimod on functional brain adaptation and clinical measures in multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 17.12.2012; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001012-19/NL	Anderer Studientyp
(19)	Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis? [Zuletzt aktualisiert 20.12.2013; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004626-28/FI	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(20)	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. [Zuletzt aktualisiert 12.04.2012; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003484-30/ES	Anderer Studientyp
(21)	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. [Zuletzt aktualisiert 02.09.2013; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001692-39/DE	Studiendauer zu kurz
(22)	Long-term follow-up at 10-years of patients enrolled in the fingolimod Phase II program in relapsing multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 02.01.2015; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002660-17/PT	Anderer Studientyp
(23)	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. [Zuletzt aktualisiert 07.02.2012; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004450-21/IT	Studiendauer zu kurz
(24)	A 3 year study to determine if optical coherence tomography can be used to measure disease progression in patients with multiple sclerosis.	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	[Zuletzt aktualisiert 19.09.2012; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001437-16/DE	
(25)	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) [Zuletzt aktualisiert 07.04.2014; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001656-35/AT	Andere Intervention
(26)	“An open-label, multi-center, expanded access study with fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis for whom no suitable therapy exists” [Zuletzt aktualisiert 01.09.2011; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000770-60/IT	Anderer Studientyp
(27)	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 . [Zuletzt aktualisiert 27.04.2012; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002178-22/GB	Andere Endpunkte
(28)	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. [Zuletzt aktualisiert 20.06.2012; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Andere Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	search/trial/2009-011888-37/DE	
(29)	Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis? [Zuletzt aktualisiert 20.12.2013; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004626-28/FI	Anderer Studientyp

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (PharmNet.Bund)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	A 6 months, randomized, multicenter, parallel-group, open-label study to evaluate the effect of an individualized patient support program on treatment satisfaction in Fingolimod (FTY720)-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis EudraCT number 2012-002637-11 [Zuletzt aktualisiert 16.10.2012; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	Studiendauer zu kurz
(2)	Modification of the visual outcome after optic neuritis in CIS or MS by Gilenya® EudraCT number 2011-004787-30 [Zuletzt aktualisiert 26.10.2015; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	Andere Endpunkte
(3)	A 6-month, multicenter, randomized, controlled parallel group study to evaluate the effect of physical training on fatigue in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (Gilenya®), followed by a 6 month optional extension phase. EudraCT number: 2011-002969-38. [Zuletzt aktualisiert 14.07.2014; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter:	Andere Endpunkte

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	
(4)	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). EudraCT number: 2011-001442-15. [Zuletzt aktualisiert 02.11.2012; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	Studiendauer zu kurz
(5)	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. EudraCT number: 2007-002627-32. [Zuletzt aktualisiert 26.08.2014; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	Andere Population
(6)	An extension of the 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. EudraCT number: 2007-004122-24. [Zuletzt aktualisiert 14.06.2011; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	Anderer Studientyp

Thema:

Glatirameracetat: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (clinicaltrials.gov)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	BG00012 Phase 2 Combination Study in Participants With Multiple Sclerosis (EXPLORE). [Zuletzt aktualisiert 05.09.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01156311	Anderer Studientyp
(2)	Treatment of Multiple Sclerosis With Copaxone and Albuterol. [Zuletzt aktualisiert 03.04.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00039988	Andere Intervention
(3)	Combination Therapy in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (MS)CombiRx. [Zuletzt aktualisiert 06.03.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00211887	Andere Intervention
(4)	Assessment Study of Steroid Effect in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects Treated With Glatiramer Acetate (ASSERT). [Zuletzt aktualisiert 15.11.2013; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00203047	Andere Intervention
(5)	Evaluate Early Glatiramer Acetate Treatment in Delaying Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis of Subjects Presenting With Clinically Isolated Syndrome (PreCISe). [Zuletzt aktualisiert 19.06.2012; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00666224	Andere Endpunkte
(6)	A Study in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Glatiramer Acetate (GA) Injection 40 mg Administered Three Times a Week Compared to Placebo (GALA). [Zuletzt aktualisiert 26.01.2015; abgerufen am 15.02.2015];	Andere Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01067521	
(7)	Diclofenac Sodium Topical Gel to Reduce Injection Site Discomfort in Patients With Multiple Sclerosis Taking Glatiramer Acetate. [Zuletzt aktualisiert 28.01.2015; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01454791	Andere Endpunkte
(8)	Gait Evaluation in Multiple Sclerosis Patients Treated With Glatiramer Acetate. [Zuletzt aktualisiert 05.07.2006; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00331747	Anderer Studientyp
(9)	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 (EPOC). [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014; abgerufen am 15.02.2015]; abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01216072	Studiendauer zu kurz
(10)	High Dose Cyclophosphamide Followed by Glatiramer Acetate in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (HiCy). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00939549	Anderer Studientyp
(11)	Simvastatin as an add-on Treatment to Copaxone for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00429442	Andere Intervention
(12)	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Novantrone Therapy Followed by Copaxone for Multiple Sclerosis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00203073	Andere Intervention
(13)	Clinical Trial Comparing Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RR-MS) With Two Doses of Glatiramer Acetate (GA). [Zuletzt aktualisiert 06.10.2011; abgerufen am 15.02.2015];	Ander Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00337779	
(14)	An Efficacy, Safety and Tolerability Study of Glatiramer Acetate (GA) 20 mg/0.5 ml New Formulation Administered Daily by Subcutaneous (SC) Injection in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (GLOW). [Zuletzt aktualisiert 19.02.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578785	Andere Population
(15)	Long Term Safety of Teriflunomide When Added to Interferon-Beta or Glatiramer Acetate in Patients With Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 18.12.2012; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00811395	Andere Intervention
(16)	Phase II Study of Teriflunomide as Adjunctive Therapy to Glatiramer Acetate in Subjects With Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 05.11.2012; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00475865	Andere Intervention
(17)	Safety, Tolerability and Efficacy of Monthly Long-acting IM Injection of 80 mg GA Depot in Subjects With RRMS. [Zuletzt aktualisiert 12.12.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02212886	Anderer Studientyp
(18)	Evaluation of Two Glatiramer Acetate (GA) Formulations in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients (ENCORE). [Zuletzt aktualisiert 08.08.2013; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01167426	Anderer Studientyp
(19)	Optical Coherence Tomography: Glatiramer in Clinically Isolated Syndrome or Early Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS) (OCTIMS).	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	[Zuletzt aktualisiert 09.02.2010; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00910598	
(20)	Efficacy and Safety of GTR in Comparison to Copaxone® (GATE). [Zuletzt aktualisiert 17.12.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01489254	Studiendauer zu kurz
(21)	Natalizumab in Combination With Glatiramer Acetate (GA) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 17.06.2009; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00097760	Andere Intervention
(22)	A Combination Trial of Copaxone Plus Estriol in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (Estriol in MS). [Zuletzt aktualisiert 18.12.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00451204	Andere Intervention
(23)	Safety and Tolerability of Glatiramer Acetate (GLACIER). [Zuletzt aktualisiert 20.06.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01874145	Andere Intervention
(24)	Comparison of Rituximab Induction Therapy Followed by Glatiramer Acetate Therapy to Glatiramer Acetate Monotherapy for MS (GATEWAY II). [Zuletzt aktualisiert 19.05.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01569451	Andere Intervention
(25)	Pilot Study of Anesthetic Topical Adhesive (Synera™) to Reduce Injection Pain With Subcutaneous Multiple Sclerosis Medications (OUCH). [Zuletzt aktualisiert 06.06.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01834586	Anderer Studientyp
(26)	Efficacy, Safety, and Tolerability of Plovamer Acetate (Pathway 1). [Zuletzt aktualisiert	Studiendauer zu kurz

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	04.11.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01963611	
(27)	Patients With RRMS:Candidates for MS Therapy Change (EPOC). [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01317004	Studiendauer zu kurz
(28)	Sunphenon Epigallocatechin-gallate (EGCg) in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (SuniMS Study). [Zuletzt aktualisiert 25.02.2013; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00525668	Andere Intervention
(29)	Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (EPOC). [Zuletzt aktualisiert 07.08.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01534182	Studiendauer zu kurz
(30)	A Study Comparing Shared Solutions® Plus MS Center Support Versus Shared Solutions® Alone. [Zuletzt aktualisiert 08.04.2011; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00240006	Studiendauer zu kurz
(31)	Implementation Study of Treatment Optimization Recommendations on Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RR MS) Subjects. [Zuletzt aktualisiert 04.08.2013; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00101959	Andere Population
(32)	BEYOND Follow-up: Betaferon®/Betaseron® Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose (Beyond). [Zuletzt aktualisiert 20.03.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00459667	Anderer Studientyp
(33)	FOCUS Fatigue Outcome in Copaxone Users. [Zuletzt aktualisiert 04.12.2009; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter:	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00267319	
(34)	Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy (EARLiMS). [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01498887	Andere Population
(35)	Mindfulness Based Stress Reduction in Multiple Sclerosis (MS). [Zuletzt aktualisiert 19.11.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419301	Andere Intervention
(36)	A Study to Test the Effectiveness and Safety of a New Higher 40mg Dose of Copaxone® Compared to Copaxone® 20mg, the Currently Approved Dose. [Zuletzt aktualisiert 12.01.2010; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00202982	Andere Intervention
(37)	Safety and Efficacy Study of Copaxone Administered in Combination With Minocycline. [Zuletzt aktualisiert 11.04.2011; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00203112	Andere Intervention
(38)	Safety and Efficacy Study of Copaxone Administered in Combination With N-Acetylcysteine. [Zuletzt aktualisiert 11.05.2012 abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00203099	Anderer Studientyp
(39)	The REbif® vs Glatiramer Acetate in Relapsing Multiple Sclerosis Pharmacogenetics Trial (REGARD-PGx). [Zuletzt aktualisiert 27.01.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01034579	Anderer Studientyp
(40)	Copaxone® Study to Follow Patients From the First Original Study for Safety and Effectiveness. [Zuletzt aktualisiert 02.07.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter:	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00203021	
(41)	A Study to Evaluate the Impact on Skin (Injection Site) Reactions of Using Alcohol Wipes Prior to Daily Injections of Copaxone®. [Zuletzt aktualisiert 07.04.2011; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00220922	Andere Intervention
(42)	A Study to Evaluate the Impact on Skin (Injection Site) Reactions of Taking an Antihistamine (Zyrtec®) or Placebo Prior to Daily Injections of Copaxone®. [Zuletzt aktualisiert 07.04.2011; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00240032	Andere Intervention
(43)	Safety of New Formulation of Glatiramer Acetate (Song). [Zuletzt aktualisiert 10.05.2011; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00947752	Andere Intervention
(44)	Comparison of 1.5T vs. 3T Protocols After Treatment With Glatiramer Acetate (GA). [Zuletzt aktualisiert 02.12.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00937157	Anderer Studientyp
(45)	The Effects of Ethyl-Alpha-Guanido-Methyl Ethanoate on Skin Reactions From Glatiramer Acetate Injections. [Zuletzt aktualisiert 02.08.2011; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00988988	Andere Endpunkte
(46)	Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 29.09.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01490502	Andere Intervention
(47)	Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. (PREFERMS). [Zuletzt aktualisiert 21.08.2014; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01623596	
(48)	Treatment Interruption of Natalizumab (RESTORE). [Zuletzt aktualisiert 12.09.2013; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01071083	Studiendauer zu kurz
(49)	A Study to Evaluate the Impact of Using Warm Compress Prior to Daily Injections of Copaxone®. [Zuletzt aktualisiert 16.04.2009; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00239993	Andere Endpunkte
(50)	A Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study Assessing the Safety and Tolerability. [Zuletzt aktualisiert 26.08.2013; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01404117	Andere Intervention
(51)	Alternative Treatment Paradigm for Natalizumab Trial (ATP). [Zuletzt aktualisiert 01.12.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01710228	Studiendauer zu kurz
(52)	Neuroprotection and Repair in Optic Neuritis (Mino in ON) . [Zuletzt aktualisiert 21.01.2013; abgerufen am 15.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01073813	Andere Endpunkte

Thema:

Glatirameracetat: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (ICTRP)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Effects of fingolimod on advanced brain measures and clinical measures in multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID	Andere Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	=EUCTR2014-001012-19-NL	
(2)	Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis? [Zuletzt aktualisiert 23.12.2013; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004626-28-FI	Anderer Studientyp
(3)	A study To Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Plovamer Acetate Compared to Copaxone in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 07.10.2014; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002283-25-CZ	Andere Endpunkte
(4)	To investigate the ability of the Heidelberg Assay Panel (HAP) score to predict responders to Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis PREDICT. [Zuletzt aktualisiert 13.01.2015; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN82177408	Andere Population
(5)	Study to investigate the ability of a blood-derived score to select patients with relapsing multiple sclerosis who benefit from treatment with human immune globulin. [Zuletzt aktualisiert 29.07.2013; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005086-12-AT	Andere Population
(6)	A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of 30 mg TV-5010 administered once weekly in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 03.09.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	=EUCTR2004-000762-13-IT	
(7)	Comparison of Rituximab Induction Therapy Followed by Glatiramer Acetate Therapy to Glatiramer Acetate Monotherapy for MS GATEWAY II. [Zuletzt aktualisiert 02.06.2014; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569451	Andere Intervention
(8)	A 3 year study to determine if optical coherence tomography can be used to measure disease progression in patients with multiple sclerosis. [Zuletzt 25.09.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001437-16-DE	Anderer Studientyp
(9)	A clinical study in patients with multiple sclerosis to assess the efficacy, safety and tolerability of Glatiramer Acetate (GA) 20 mg/0.5 ml (experimental drug). [Zuletzt aktualisiert 25.03.2013; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005550-57-LV	Andere Population
(10)	Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (EPOC) EPOC. [Zuletzt aktualisiert 18.08.2014; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01534182	Studiendauer zu kurz
(11)	EFFECTS OF GLATIRAMER ACETATE ON TISSUE DAMAGE, CORTICAL FUNCTIONS AND FATIGUE IN MULTIPLE SCLEROSIS: A MORPHO-FUNCTIONAL MRI STUDY. [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	=EUCTR2011-000150-31-IT	
(12)	A Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study Assessing the Safety and Tolerability. [Zuletzt aktualisiert 02.09.2013; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01404117	Anderer Studientyp
(13)	A clinical trial comparing the efficacy, and safety and tolerability of two disease modifying MS drugs (GTR and Copaxone®) in patients with relapsing remitting multiple sclerosis for 9 months followed by a 15 month GTR treatment part to evaluate efficacy and safety of long-term GTR treatment. [Zuletzt aktualisiert 16.20.2012 abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000888-27-CZ	Studiendauer zu kurz
(14)	A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/day in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis who are candidates for MS therapy change from Previous Disease Modifying Therapy - GOLDEN . [Zuletzt aktualisiert 28.10.2014; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024017-31-IT	Studiendauer zu kurz
(15)	MITOXANTRONE/GLATIRAMER ACETATE COMBINED TREATMENT IN THE THERAPY OF SECONDARY-PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS - aMICO STUDY. [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010661-23-IT	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(16)	Evaluation of Two Glatiramer Acetate (GA) Formulations in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients. ENCORE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01167426	Anderer Studientyp
(17)	BG00012 Phase 2 Combination Study in Participants With Multiple Sclerosis EXPLORE. [Zuletzt aktualisiert 15.09.2014; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01156311	Anderer Studientyp
(18)	A clinical study to find out whether Copaxone (glatiramer acetate 40mg/ 1 ml), injected three times a week, is effective and safe for the treatment of multiple sclerosis. The safety and efficacy of Copaxone is compared to placebo (control treatment without therapeutically active drug). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018084-27-HU	Andere Intervention
(19)	Treatment Interruption of Natalizumab RESTORE. [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01071083	Studiendauer zu kurz
(20)	A Study in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Glatiramer Acetate (GA) Injection 40 mg Administered Three Times a Week Compared to Placebo GALA. [Zuletzt aktualisiert 10.11.2014; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01067521	Andere Intervention
(21)	Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in stressed patients with Multiple sclerosis (MS) or clinically isolated syndrome suggestive for MS under treatment with glatiramer acetate	Andere Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	(PACAMUS) - a randomized controlled trial - PACAMUS . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011088-35-DE	
(22)	Randomized Treatment Interruption of Natalizumab – RESTORE. [Zuletzt aktualisiert 24.04.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017490-38-DE	Studiendauer zu kurz
(23)	The Effect of the Dose of PI-2301 on Efficacy, Safety, and Tolerability, in Subjects with the Relapsing Remitting Form of Multiple Sclerosis: A Phase 2 Randomized, double-blind, four–arm, parallel, placebo-controlled and active descriptive-comparator, 40 week trial. [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012716-40-EE	Studiendauer zu kurz
(24)	Safety of New Formulation of Glatiramer Acetate Song. [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947752	Andere Intervention
(25)	High Dose Cyclophosphamide Followed by Glatiramer Acetate in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis HiCy. [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00939549	Anderer Studientyp
(26)	Comparison of 1.5T vs. 3T Protocols After Treatment With Glatiramer Acetate (GA). [Zuletzt aktualisiert 21.07.2014; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	=NCT00937157	
(27)	A multicenter open label randomized pilot study, to compare retinal nerve fiber layer thickness measured by Optical Coherence Tomography after treatment with daily 20 mg glatiramer acetate subcutaneously or after no treatment, in patients with a clinical isolated syndrome, other than optic neuritis or early relapsing remitting multiple sclerosis patients – OCT. [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013129-41-NL	Andere Endpunkte
(28)	Optical Coherence Tomography: Glatiramer in Clinically Isolated Syndrome or Early Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS) OCTIMS. [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00910598	Anderer Studientyp
(29)	Therapy Optimization in Multiple Sclerosis (MS) TOP MS. [Zuletzt aktualisiert 04.02.2013; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00819000	Anderer Studientyp
(30)	Anti-Inflammatory Type II Monocyte Induction by Glatiramer Acetate (Copaxone) Treatment of Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00819195	Anderer Studientyp
(31)	ADVANCED MRI STUDY ON INFLAMMATORY AND DEGENERATIVE DAMAGE IN MULTIPLE SCLEROSIS - RMaIDSM http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID	Andere Endpunkte

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	=EUCTR2008-007162-32-IT	
(32)	Evaluate Early Glatiramer Acetate Treatment in Delaying Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis of Subjects Presenting With Clinically Isolated Syndrome PreCISe. [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00666224	Andere Endpunkte
(33)	Comparison of Bone Effects With Copaxone and Interferon in Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00490906	Andere Endpunkte
(34)	An fMRI Study of Treatment Optimization Comparing Two Disease Modifying Therapies Used to Treat Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00398528	Anderer Studientyp
(35)	Clinical Trial Comparing Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RR-MS) With Two Doses of Glatiramer Acetate (GA). [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012 abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00337779	Andere Intervention
(36)	Gait Evaluation in Multiple Sclerosis Patients Treated With Glatiramer Acetate. [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00331747	Anderer Studientyp
(37)	A multi-national, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind study to compare the	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	efficacy, tolerability and safety of Glatiramer Acetate Injection 40 mg/ml to that of Glatiramer Acetate Injection 20 mg/ml administered once daily by subcutaneous injection in subjects with relapsing remitting (RR) Multiple Sclerosis (MS) – FORTE. [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002037-20-HU	
(38)	FOCUS Fatigue Outcome in Copaxone Users. [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00267319	Anderer Studientyp
(39)	A Study to Evaluate the Impact on Skin (Injection Site) Reactions of Taking an Antihistamine (Zyrtec®) or Placebo Prior to Daily Injections of Copaxone®. [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00240032	Andere Endpunkte
(40)	Record Provided by the NHSTCT Register - 2005 Update - Department of Health (UK). [Zuletzt aktualisiert 13.01.2015; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN31557558	Andere Intervention
(41)	A Study to Evaluate the Impact of Using Warm Compress Prior to Daily Injections of Copaxone®. [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00239993	Andere Endpunkte
(42)	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Novantrone Therapy Followed by Copaxone for Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar	Andere Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00203073	
(43)	Safety and Efficacy Study of Copaxone Administered in Combination With N-Acetylcysteine. [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012 abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00203099	Anderer Studientyp
(44)	Safety and Efficacy Study of Copaxone Administered in Combination With Minocycline . [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00203112	Andere Intervention
(45)	Combination Therapy in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (MS)CombiRx. [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00211887	Andere Intervention
(46)	Assessment Study of Steroid Effect in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects Treated With Glatiramer Acetate ASSERT. [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00203047	Andere Intervention
(47)	A Study to Test the Effectiveness and Safety of a New Higher 40mg Dose of Copaxone® Compared to Copaxone® 20mg, the Currently Approved Dose. [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00202982	Andere Intervention
(48)	Copaxone® Study to Follow Patients From the First Original Study for Safety and Effectiveness.	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	[Zuletzt aktualisiert 14.07.2014; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00203021	
(49)	A pilot multi-centre randomised controlled trial of sequential treatment with Mitoxantrone and Glatiramer Acetate vs. Interferon Beta-1a in early active relapsing remitting Multiple Sclerosis. – UNKEMPT. [Zuletzt aktualisiert 01.05.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004903-39-GB	Anderer Intervention
(50)	A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of 15 mg TV-5010 administered once weekly in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000759-40-IT	Anderer Studientyp
(51)	A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of an oral once-daily 600mg dose of glatiramer acetate (GA) in subjects with Relapsing Remitting (R-R) Multiple Sclerosis (MS). [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000463-94-HU	Anderer Studientyp
(52)	A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of an oral once-daily 300mg dose of glatiramer acetate (GA) in subjects with Relapsing Remitting (R-R) Multiple Sclerosis (MS). [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000462-13-HU	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(53)	Treatment of Multiple Sclerosis With Copaxone and Albuterol . [Zuletzt aktualisiert 14.04.2014; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00039988	Anderer Intervention

Thema:

Glatirameracetat: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (EU Clinical Trials Register)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of an oral once-daily 600mg dose of glatiramer acetate (GA) in subjects with Relapsing Remitting (R-R) Multiple Sclerosis (MS). [Zuletzt aktualisiert 03.07.2007; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000463-94/HU	Anderer Studientyp
(2)	A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of an oral once-daily 300mg dose of glatiramer acetate (GA) in subjects with Relapsing Remitting (R-R) Multiple Sclerosis (MS). [Zuletzt aktualisiert 12.07.2004; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000462-13/HU	Anderer Studientyp
(3)	A Double Blind, Randomised, Placebo Controlled Study Investigating Simvastatin as an add-on Treatment to Copaxone for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis in patients treated with Copaxone for at least 3 months. [Zuletzt aktualisiert 06.03.2009; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001827-21/DK	Anderer Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(4)	A multi-national, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind study to compare the efficacy, tolerability and safety of Glatiramer Acetate Injection 40 mg/ml to that of Glatiramer Acetate Injection 20 mg/ml administered once daily by subcutaneous injection in subjects with relapsing remitting (RR) Multiple Sclerosis (MS). [Zuletzt aktualisiert 21.07.2008; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002037-20/HU	Anderer Studientyp
(5)	A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of 30 mg TV-5010 administered once weekly in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 31.08.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000762-13/IT	Anderer Studientyp
(6)	A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of 15 mg TV-5010 administered once weekly in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 28.06.2006; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000759-40/IT	Anderer Studientyp
(7)	Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis? [Zuletzt aktualisiert 20.12.2013; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004626-28/FI	Anderer Studientyp
(8)	Exploratory Open Label Study to Investigate the Effect of Teriflunomide on Immune Cell Subsets in the Blood of Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 27.08.2013; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Andere Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	search/trial/2012-005324-16/BE	
(9)	Multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 9 month, equivalence trial comparing the efficacy and safety and tolerability of GTR (Synthon BV) to Copaxone® (Teva) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis followed by an open-label 15 month GTR treatment part evaluating the long-term GTR treatment effects. [Zuletzt aktualisiert 21.09.2011; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000888-27/CZ	Studiendauer zu kurz
(10)	A Phase II, Randomized, Multi-center, Parallel-group, Rater-blinded Study To Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of 0.5 mg, 3 mg, 10 mg and 20 mg Plovamer Acetate Doses Compared to Copaxone in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 18.12.2013; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002283-25/CZ	Andere Endpunkte
(11)	Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in stressed patients with Multiple sclerosis (MS) or clinically isolated syndrome suggestive for MS under treatment with glatiramer acetate (PACAMUS) - a randomized controlled trial. [Zuletzt aktualisiert 24.03.2010; abgerufen am 1.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-011088-35/DE	Andere Intervention
(12)	Long-term extension of the multinational, double-blind, placebo controlled study PDY6045 and PDY6046 to document the safety of teriflunomide when added to treatment with interferon-beta or glatiramer acetate in patients with multiple sclerosis with relapses. [Zuletzt aktualisiert 30.04.2010; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	search/trial/2007-003997-24/GB	
(13)	Sunphenon (Epigallocatechin-Gallate) in relapsing-remitting multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 06.11.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006323-39/DE	Andere Intervention
(14)	A 14-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Nerispiridine 50 mg, 100 mg, and 200 mg in Patients with Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 30.01.2009; abgerufen am 1.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001999-67/ES	Studiendauer zu kurz
(15)	Immunoablation with Cyclophosphamide at high dosage and Rabbit antithymoglobulin followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 24.01.2007; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002562-19/IT	Anderer Studientyp
(16)	A pilot multi-centre randomised controlled trial of sequential treatment with Mitoxantrone and Glatiramer Acetate vs. Interferon Beta-1a in early active relapsing remitting Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 26.07.2005; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-004903-39/GB	Andere Intervention
(17)	A multinational, multicenter, randomized, parallel-group study performed in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of Glatiramer Acetate (GA) injection 40 mg administered three times a week compared to placebo in a double-blind design. [Zuletzt	Andere Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	aktualisiert 30.03.2010; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-018084-27/HU	
(18)	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. [Zuletzt aktualisiert 07.02.2014; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004450-21/IT	Andere Intervention
(19)	A Phase IIIb, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group, Extension Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Cladribine in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Completed Trial 25643 (CLARITY). [Zuletzt aktualisiert 16.02.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-000381-20/FI	Andere Intervention
(20)	A multicenter open label randomized pilot study, to compare retinal nerve fiber layer thickness measured by Optical Coherence Tomography after treatment with daily 20 mg glatiramer acetate subcutaneously or after no treatment, in patients with a clinical isolated syndrome, other than optic neuritis or early relapsing remitting multiple sclerosis patients. [Zuletzt aktualisiert 20.07.2009; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013129-41/NL	Andere Endpunkte
(21)	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of oral cladribine in subjects with a first clinical event at high risk of converting to MS. [Zuletzt aktualisiert	Andere Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	09.04.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003706-33/CZ	
(22)	Regulation of the stress-axis by vitamin D3 in subjects with multiple sclerosis; a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. [Zuletzt aktualisiert 08.05.2014; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000728-97/NL	Studiendauer zu kurz
(23)	A multinational, multicenter, randomized, parallel group, double blind, placebo controlled study performed in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of Glatiramer Acetate (GA) 20 mg/0.5 ml new formulation administered daily by subcutaneous (SC) injection. [Zuletzt aktualisiert 06.08.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005550-57/LV	Andere Population
(24)	The Effect of the Dose of PI-2301 on Efficacy, Safety, and Tolerability, in Subjects with the Relapsing Remitting Form of Multiple Sclerosis: [Zuletzt aktualisiert 31.12.2009; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012716-40/EE	Studiendauer zu kurz
(25)	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. [Zuletzt aktualisiert 15.03.2011; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024017-31/IT	Studiendauer zu kurz

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(26)	Effects of fingolimod on functional brain adaptation and clinical measures in multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 17.12.2014; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001012-19/NL	Anderer Studientyp
(27)	Active-controlled phase IIIb study to investigate the ability of the HAP score to predict responders to Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 05.07.2013; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005086-12/AT	Andere Population
(28)	EFFECTS OF GLATIRAMER ACETATE ON TISSUE DAMAGE, CORTICAL FUNCTIONS AND FATIGUE IN MULTIPLE SCLEROSIS: A MORPHO-FUNCTIONAL MRI STUDY. [Zuletzt aktualisiert 28.12.2011; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000150-31/IT#E	Anderer Studientyp
(29)	A 3-year, multi-center study to evaluate optical coherence tomography as an outcome measure in patients with multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 19.09.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001437-16/DE	Anderer Studientyp
(30)	A randomized, multinational, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design pilot study to estimate the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of teriflunomide for 24 weeks when added to treatment with glatiramer acetate in subjects with multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 25.07.2007; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-004893-29/GB	Andere Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(31)	A prospective, multicentre, open label, exploratory study to investigate the ability of the Heidelberg Assay Panel and the B-Cell /Antibody response panel to predict the clinical effect of Octagam 5% in subjects with relapsing/remitting (RR) multiple sclerosis (MS). [Zuletzt aktualisiert 31.03.2011; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004579-22/AT	Anderer Studientyp
(32)	An Extension Protocol For Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab. [Zuletzt aktualisiert 13.07.2009; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010788-18/GB	Anderer Studientyp
(33)	An Open-label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Natalizumab Following Re-Initiation of Dosing in Multiple Sclerosis Subjects Who Have Completed Study C-1801 or C-1802 and a Dosing Suspension Safety Evaluation. [Zuletzt aktualisiert 01.06.2006; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-004061-41/GB	Anderer Studientyp
(34)	SAFETY, TOLERABILITY AND MECHANISM OF ACTION OF BOSWELLIC ACIDS (BA) IN MULTIPLE SCLEROSIS (MS) AND CLINICALLY ISOLATED SYNDROME (CIS): A MRI-CONTROLLED, MULTICENTER, BASELINE-TO-TREATMENT, 32-WEEKS, OPEN-LABEL, PHASE IIA TRIAL IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS OR CLINICALLY ISOLATED SYNDROME. [Zuletzt aktualisiert 24.03.2011; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014724-32/DE	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(35)	A phase II, multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, dose-finding study to evaluate the safety and efficacy of three different oral doses of MT-1303 administered for a period of 24 weeks in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 29.10.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002470-31/GB	Andere Intervention
(36)	Randomized Treatment Interruption of Natalizumab. [Zuletzt aktualisiert 02.11.2011; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017490-38/DE	Studiendauer zu kurz
(37)	Proof of Mechanism Study to Assess the Potential of GSK239512 to Remyelinate Lesions in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 12.09.2014; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003627-38/SE	Anderer Studientyp
(38)	ESTABLISH TOLERANCE IN MS WITH PEPTIDE-PULSED, PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS - A MRI-CONTROLLED, SINGLE CENTER, BASELINE-TO-TREATMENT CROSS-OVER, PHASE I/IIA TRIAL IN RELAPSING-REMITTING MS PATIENTS. [Zuletzt aktualisiert 09.01.2013; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004408-29/DE	Anderer Studientyp
(39)	A Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Relapsed	Andere Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	On Therapy. [Zuletzt aktualisiert 24.12.2007; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001162-32/GB	
(40)	ADVANCED MRI STUDY ON INFLAMMATORY AND DEGENERATIVE DAMAGE IN MULTIPLE SCLEROSIS. [Zuletzt aktualisiert 06.11.2008; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007162-32/IT	Andere Endpunkte
(41)	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. [Zuletzt aktualisiert 12.04.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003484-30/ES	Anderer Studientyp
(42)	MITOXANTRONE/GLATIRAMER ACETATE COMBINED TREATMENT IN THE THERAPY OF SECONDARY-PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS. [Zuletzt aktualisiert 10.01.2011; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010661-23/IT	Andere Intervention
(43)	A Multi-centre, Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study Investigating Simvastatin as an Add-on Treatment to Interferon-beta-1a for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. [Zuletzt aktualisiert 29.04.2010; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003930-16/SE	Andere Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(44)	A Phase I/II Study of Pixantrone in Patients with an Aggressive Relapsing Remitting (RR) or Secondary Progressive (SP) Multiple Sclerosis (PIXAMS). [Zuletzt aktualisiert 08.04.2008; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003086-40/FR	Anderer Studientyp
(45)	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. [Zuletzt aktualisiert 26.11.2011; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002178-22/ES	Andere Intervention
(46)	Double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group Phase II study in subjects with relapsing forms of multiple sclerosis (MS) to evaluate the safety, tolerability, and effects of two doses of CDP323 over 24 weeks with a rater-blind MRI follow-up over 12 weeks. [Zuletzt aktualisiert 02.03.2007; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002204-33/BE	Studiendauer zu kurz
(47)	Keratinocyte Growth Factor - promoting thymic reconstitution and preventing autoimmunity after alemtuzumab (Campath-1H) treatment of multiple sclerosis. CAM-THY. [Zuletzt aktualisiert 25.04.2012; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005606-30/GB	Andere Intervention
(48)	A phase II double-blind, randomised, placebo-controlled trial of neuroprotection with phenytoin in acute optic neuritis. [Zuletzt aktualisiert 15.11.2011; abgerufen am 17.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Andere Endpunkte

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	search/trial/2011-003475-11/GB	

Thema:

Glatirameracetat: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (PharmNet.Bund)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Active-controlled phase IIIb study to investigate the ability of the HAP score to predict responders to Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis. EudraCT number: 2012-005086-12. [Zuletzt aktualisiert 12.11.2013; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	Andere Population
(2)	Multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 9 month, equivalence trial comparing the efficacy and safety and tolerability of GTR (Synthon BV) to Copaxone® (Teva) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis followed by an open-label 15 month GTR treatment part evaluating the long-term GTR treatment effects. EudraCT number: 2011-000888-27. [Zuletzt aktualisiert 25.04.2013; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	Studiendauer zu kurz
(3)	The Effect of the Dose of PI-2301 on Efficacy, Safety, and Tolerability, in Subjects with the Relapsing Remitting Form of Multiple Sclerosis: A Phase 2 Randomized, double-blind, four-arm, parallel, placebo-controlled and active descriptive-comparator, 40 week trial. EudraCT number: 2009-012716-40. [Zuletzt aktualisiert 28.05.2010; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	Studiendauer zu kurz

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	pruefungen/index.htm.	
(4)	Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in stressed patients with Multiple sclerosis (MS) or clinically isolated syndrome suggestive for MS under treatment with glatiramer acetate (PACAMUS) - a randomized controlled trial. EudraCT number: 2009-011088-35. [Zuletzt aktualisiert 24.03.2010; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	Andere Intervention
(5)	A multi-national, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind study to compare the efficacy, tolerability and safety of Glatiramer Acetate Injection 40 mg/ml to that of Glatiramer Acetate Injection 20 mg/ml administered once daily by subcutaneous injection in subjects with relapsing remitting (RR) Multiple Sclerosis (MS). EudraCT number: 2006-002037-20. [Zuletzt aktualisiert 21.07.2008; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	Anderer Studientyp
(6)	A randomized, multinational, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design pilot study to estimate the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of teriflunomide for 24 weeks when added to treatment with glatiramer acetate in subjects with multiple sclerosis. EudraCT number: 2006-004893-29. [Zuletzt aktualisiert 30.06.2009; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	Andere Intervention
(7)	A multinational, multicenter, randomized, parallel-group study performed in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of	Andere Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Glatiramer Acetate (GA) injection 40 mg administered three times a week compared to placebo in a double-blind design. EudraCT number: 2009-018084-27. [Zuletzt aktualisiert 16.06.2010; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	
(8)	Randomized Treatment Interruption of Natalizumab. EudraCT number: 2009-017490-38. [Zuletzt aktualisiert 02.11.2011; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	Studiendauer zu kurz

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Thema:

Fingolimod: Studien zur Sicherheit 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 Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(2)	Novartis. NCT00355134 - Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	02.08.2012; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00355134 .	
(3)	Novartis. NCT01490840 - Effect of Physical ACTivity in Fingolimod Treated patiEnts (PACE) With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DDE07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490840 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(4)	Novartis. NCT01534182 - Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (EPOC) (CFTY720DRU01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.08.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534182 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(5)	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 .	anderer Studientyp (randomisierte Studie)
(6)	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 13.11.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779934 .	andere Population (PPMS)
(7)	Novartis. NCT00340834 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (TRANSFORMS)	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	(CFTY720D2302). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00340834 .	
(8)	Novartis. NCT00289978 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.04.2012; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289978 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(9)	Novartis. NCT00731692 - FTY720 in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis (CFTY720D2306). 2014 [Zuletzt aktualisiert 21.05.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00731692 .	andere Population (PPMS)
(10)	Novartis. NCT01310166 - Biomarker Study After Initiation of Treatment With Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DDE01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01310166 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(11)	Novartis. NCT01499667 - Disease Control and Safety in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Switching From Natalizumab to Fingolimod (CFTY720D2324). 2014 [Zuletzt aktualisiert 06.08.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499667 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(12)	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 Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(13)	Charite University Berlin. NCT01790269 -	andere Endpunkte (keine

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Monitoring Natural Killer Cells in Multiple Sclerosis Patients Treated With Fingolimod. 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.09.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790269 .	kardiale Sicherheit)
(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 .	anderer Studientyp (randomisierte Studie)
(15)	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)
(16)	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 Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(17)	Novartis. NCT01317004 - Patients With RRMS:Candidates for MS Therapy Change (CFTY720DIT02). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317004 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(18)	Novartis. NCT01892722 - Safety and Efficacy of Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis (CFTY720D2311). 2014 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter:	andere Population (Patienten im Kindesalter)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892722 .	
(19)	Novartis. NCT01201356 - Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (CFTY720D2399). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201356 .	keine Ergebnisse (rekrutierende Studie)
(20)	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. 2014 [Zuletzt aktualisiert 08.07.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02021162 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(21)	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 Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(22)	Kuopio University Hospital. NCT01704183 - Effect of Fingolimod on the Cardiac Autonomic Regulation in Patients With Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.05.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704183 .	keine Ergebnisse (Studie abgeschlossen)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(23)	Heinrich-Heine University Duesseldorf. NCT01755871 - Long-term Effect of Fingolimod on Circulating Immunocompetent Mononuclear Cells in Patients With Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 11.11.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755871 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(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 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(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 21.08.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623596 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(26)	Novartis. NCT01442194 - Safety Study in Patients With Multiple Sclerosis Treated Fingolimod or Other Approved Disease-modifying Therapies (CFTY720D2403). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442194 .	keine Ergebnisse (rekrutierende Studie)
(27)	Simnad V. NCT01811290 - A Pilot Study Assessing the Impact of Gilenya Therapy on Bone Density Change in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.07.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811290 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(28)	Novartis. NCT01621269 - ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon (CFTY720DDE12). 2014 [Zuletzt aktualisiert 29.09.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621269 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(29)	Novartis. NCT01333501 - Fingolimod Versus Interferon Beta 1b in Cognitive Symptoms (CFTY720DIT01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 13.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333501 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(30)	Novartis. NCT01498887 - Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy (CFTY720DES03). 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498887 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(31)	Novartis. NCT01436643 - Combination of Antidepressants and Fingolimod Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients With Depression (CFTY720DDE06). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.09.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436643 .	andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva)
(32)	Novartis. NCT01633112 - MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone (CFTY720D2312). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633112 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(33)	Novartis. NCT01285479 - Pregnancy Registry Trial (CFTY720D2404). 2014 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter:	andere Population (schwängere Patientinnen)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285479 .	
(34)	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)
(35)	Vehoff J. NCT02048072 - Evaluation of the Autonomic Nervous System During First-dosing With 0.5mg of Fingolimod (Gilenya) in Patients With Relapsing-remitting MS. 2015 [Zuletzt aktualisiert 02.02.2015; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02048072 .	keine Ergebnisse (rekrutierende Studie)
(36)	University Hospital Toulouse. NCT01981161 - Difference in Efficacy of Natalizumab Versus Fingolimod for the Treatment of Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 22.07.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01981161 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(37)	Novartis. NCT01709812 - Effect of an Individualized Patient Support Program on Treatment Satisfaction in Fingolimod-treated Patients With RRMS (CFTY720DDE19). 2014 [Zuletzt aktualisiert 29.09.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709812 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(38)	Charite University Berlin. NCT01647880 - MOdification of VISual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.09.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647880 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(39)	Novartis. NCT01578330 - A 12 -Month, Open-	andere Endpunkte (keine

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	label, Multi-center Study to Explore the Health Outcomes of FTY720 (CFTY720DTR01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578330 .	kardiale Sicherheit)
(40)	Novartis. NCT01705236 - A 3-year Multi-center Study to Describe Changes of OCT Parameters Under Treatment With Gilenya (CFTY720DDE15TS). 2014 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705236 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(41)	Northwestern University. NCT00273364 - Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study. 2014 [Zuletzt aktualisiert 23.09.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273364 .	andere Intervention (Stammzelltherapie vs. Standardtherapie [IFN, GA, Gilenya, Tysabri])
(42)	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)
(43)	Stony Brook University. NCT02141022 - Computerized Exercise Training for Cognitive Remediation in Adults With Multiple Sclerosis Treated With Gilenya (CFTY720DUS26T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 19.11.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141022 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(44)	McGill University. NCT02137707 - Biologic Basis for Multiple Sclerosis Disease Progression in RRMS Patients Treated With Gilenya (CFTY720DCA04T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.05.2014; abgerufen am 16.10.2014]; Abrufbar unter:	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137707 .	
(45)	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. NCT02193217 - A Phase 1 Study to Explore the Cardiac Pharmacodynamics of MT-1303. 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.08.2014; abgerufen am 16.10.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193217 .	andere Population (gesunde Probanden)
(46)	Turku University Hospital. NCT02139696 - Sphingosine-1 Phosphate -Receptor Targeting and Microglial Activation. 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.05.2014; abgerufen am 16.10.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139696 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(47)	Biogen. NCT02241785 - Natalizumab (BG00002) as an Efficacy Switch in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (MS) After Failure on Other Therapies. 2015 [Zuletzt aktualisiert 15.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02241785 .	andere Intervention (Tysabri)
(48)	Novartis. NCT02232061 - Long-term, Open-label, Multicenter Study Assessing Long-term Cardiovascular Risks in Patients Treated With Fingolimod (CFTY720D2409). 2014 [Zuletzt aktualisiert 02.09.2014; abgerufen am 04.12.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02232061 .	keine Ergebnisse (Rekrutierung nicht begonnen)
(49)	University of Southern California. NCT02225977 - Assessing Induction of Type II (M2) Monocytes/Macrophages in Patients Receiving Gilenya.: 2014 [Zuletzt aktualisiert 25.08.2014; abgerufen am 04.12.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02225977 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(50)	University Hospital Basel. NCT02277964 - An	andere Endpunkte (keine

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Observational Study to Evaluate Disease Control, Safety and Immunological Changes in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Transferred From Previous Treatment With Natalizumab to Fingolimod.: 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.10.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02277964 .	kardiale Sicherheit)
(51)	Novartis. NCT02307838 - Long-term Follow-up at 10 Years of Patients Enrolled in the Fingolimod Phase II Program in Relapsing Multiple Sclerosis (CFTY720D2201E2). 2014 [Zuletzt aktualisiert 01.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02307838 .	andere Intervention (keine Intervention)
(52)	University of Colorado. NCT02307877 - Comparative Effectiveness of Long Term Fingolimod Versus Glatiramer Acetate on Brain Atrophy Rates, Cognition and Patient Reported Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02307877 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(53)	University Hospital Muenster. NCT02325440 - A 32-week, Monocentric, Exploratory, Single Arm Study to Assess Immune Function and MRI Disease Activity in Patients With RRMS Transferred From Previous Treatment With Natalizumab to Gilenya (Fingolimod) (CFTY720D2415T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 19.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02325440 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(54)	Novartis. NCT02335892 - Patient Reported Outcomes With Fingolimod in Local	andere Endpunkte (keine

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Experience (PROFILE) (CFTY720DGB04). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02335892 .	kardiale Sicherheit)

Thema:

Fingolimod: Studien zur Sicherheit 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 - 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 19.05.2014; abgerufen am 29.08.2014]; 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). 2014 [Zuletzt aktualisiert 30.06.2014; abgerufen am 29.08.2014]; Abrufbar unter:	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-005507-40-IT .	
(4)	Novartis. EUCTR2011-005677-23 - Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis (CFTY720D2311). 2013 [Zuletzt aktualisiert 04.11.2013; abgerufen am 11.03.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-LT .	andere Population (Patienten im Kindesalter)
(5)	Heinrich-Heine University Duesseldorf. NCT01755871 - Long-term Effect of Fingolimod on Circulating Immunocompetent Mononuclear Cells in Patients With Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.11.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01755871 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(6)	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 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 10.10.2013]; 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	andere Population (PPMS)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<p>once daily, in patients with PPMS (CFTY720D2306E1). 2015 [Zuletzt aktualisiert 26.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-SE.</p>	
(9)	<p>Osvah Pharmaceutical. IRCT201112267419N4 - Randomized, open labeled, multicenter study evaluating safety Fingolide in patients with Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 06.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201112267419N4.</p>	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(10)	<p>Charite Universitaetsmedizin Berlin. NCT01647880 - MODification of VIsual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study). 2014 [Zuletzt aktualisiert 06.10.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01647880.</p>	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(11)	<p>Charite Universitaet Berlin. EUCR2011-004787-30 - Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya. 2012 [Zuletzt aktualisiert 06.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004787-30-DE.</p>	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(12)	<p>Novartis. NCT01633112 - MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone (CFTY720D2312). 2014 [Zuletzt aktualisiert 05.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01633112.</p>	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(13)	<p>Novartis. NCT01623596 - Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently</p>	andere Endpunkte (keine

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DUS09). 2014 [Zuletzt aktualisiert 01.09.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01623596 .	kardiale Sicherheit)
(14)	MSN Laboratories. CTRI/2012/05/002703 - Bioequivalence study of Fingolimod 0.5 mg capsules. 2014 [Zuletzt aktualisiert 06.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002703 .	andere Population (gesunde Probanden)
(15)	Novartis. NCT01621269 - ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon (CFTY720DDE12). 2013 [Zuletzt aktualisiert 13.10.2014; abgerufen am 03.02.2015]; 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 12.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; 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 10.10.2013]; 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	andere Endpunkte (keine

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (CFTY720DRU01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 18.08.2014; abgerufen am 29.08.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01534182 .	kardiale Sicherheit)
(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 26.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01498887 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(20)	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 Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(21)	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 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000770-60-IT .	andere Population (Compassionate-use-Programm)
(22)	Novartis. NCT01442194 - Safety Study in Patients With Multiple Sclerosis Treated Fingolimod or Other Approved Disease-	keine Ergebnisse (rekrutierende Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	modifying Therapies (CFTY720D2403). 2014 [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01442194 .	
(23)	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)
(24)	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)
(25)	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)
(26)	Novartis. NCT01310166 - Biomarker Study After Initiation of Treatment With Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DDE01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 26.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01310166 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(27)	Novartis. EUCTR2010-024017-31 - 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). 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.08.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-024017-31-IT .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(28)	Novartis. NCT01285479 - Pregnancy Registry Trial (CFTY720D2404). 2015 [Zuletzt aktualisiert 05.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01285479 .	andere Population (schwängere Patientinnen)
(29)	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 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023023-19-IT .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(30)	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	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01216072 .	
(31)	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 .	keine Ergebnisse (rekrutierende Studie)
(32)	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 Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(33)	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 .	anderer Studientyp (randomisierte Studie)
(34)	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:	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-002096-27-PL .	
(35)	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 .	anderer Studientyp (randomisierte Studie)
(36)	Novartis. EUCTR2007-002627-32 - efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod in patients with primary progressive multiple sclerosis (2007-002627-32). 2015 [Zuletzt aktualisiert 06.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-CZ .	andere Population (PPMS)
(37)	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 .	anderer Studientyp (randomisierte Studie)
(38)	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 Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(39)	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 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00355134 .	kardiale Sicherheit)
(40)	Novartis. NCT00340834 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (TRANSFORMS) (CFTY720D2302). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00340834 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(41)	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)
(42)	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 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-000704-17-gb .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(43)	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 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00289978 .	
(44)	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 Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(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 10.02.2014; abgerufen am 02.04.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02048072 .	keine Ergebnisse (rekrutierende Studie)
(46)	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)
(47)	Turku University Hospital. EUCTR2014-000296-12 - Not available. 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.04.2014; abgerufen am 29.08.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000296-12-FI .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(48)	McGill University. NCT02137707 - Biologic Basis for Multiple Sclerosis Disease Progression in RRMS Patients Treated With GilenyaIGLOO. 2014 [Zuletzt aktualisiert 19.05.2014; abgerufen am 29.08.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02137707 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(49)	Zenith Technology Corporation Limited. ACTRN12614000600640 - Comparative assessment of the absorption of a generic formulation of fingolimod capsule against the innovator fingolimod capsule conducted under fasting conditions in healthy male and female volunteers 2014 [Zuletzt aktualisiert 30.06.2014; abgerufen am 29.08.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000600640 .	andere Population (gesunde Probanden)
(50)	Zenith Technology Corporation Limited ACTRN12614000599673 - Comparative assessment of the absorption of a generic formulation of fingolimod capsule against the innovator fingolimod capsule conducted under fed conditions in healthy male and female volunteers 2014 [Zuletzt aktualisiert 30.06.2014; abgerufen am 29.08.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000599673 .	andere Population (gesunde Probanden)
(51)	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. NCT02193217 - A Phase 1 Study to Explore the Cardiac Pharmacodynamics of MT-1303. 2014 [Zuletzt aktualisiert 18.08.2014; abgerufen am 29.08.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02193217 .	andere Population (gesunde Probanden)
(52)	Novartis. NCT02232061 - Long-term, Open-label, Multicenter Study Assessing Long-term Cardiovascular Risks in Patients Treated With Fingolimod (CFTY720D2409). 2014 [Zuletzt	keine Ergebnisse keine Ergebnisse (Rekrutierung nicht begonnen)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	aktualisiert 15.09.2014; abgerufen am 04.12.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02232061 .	
(53)	University of Southern California. NCT02225977 - Assessing Induction of Type II (M2) Monocytes/Macrophages in Patients Receiving Gilenya.: 2014 [Zuletzt aktualisiert 08.09.2014; abgerufen am 04.12.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225977 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(54)	Novartis. EUCTR2013-002660-17 - Long-term follow-up at 10-years of patients enrolled in the fingolimod Phase II program in relapsing multiple sclerosis (CFTY720D2201E2). 2015 [Zuletzt aktualisiert 06.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002660-17-PT .	andere Intervention (keine Intervention)
(55)	Biogen. EUCTR2013-004622-29 - Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System (CNS) Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Subjects. 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.11.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004622-29-IT .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(56)	VU University Medical Center. EUCTR2014-001012-19 - Effects of fingolimod on advanced brain measures and clinical measures in multiple sclerosis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001012-19-NL .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Thema:

Fingolimod: Studien zur Sicherheit 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 08.10.2013]; 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 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 .	andere Population (Patienten im Kindesalter)
(4)	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	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 .	
(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 08.10.2013]; 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 (CFTY720D2306). 2014 [Zuletzt aktualisiert 02.09.2014; abgerufen am 03.02.2015]; 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 optional extension phase (CFTY720DDE07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.07.2014; abgerufen am 15.10.2014]; Abrufbar unter:	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 08.10.2013]; 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 13.02.2014; abgerufen am 15.10.2014]; 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 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001714-16 .	andere Population (Asthma)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(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 08.10.2013]; 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, 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 .	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). 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.05.2014; abgerufen am 15.10.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002968-27 .	andere Population (akute demyelinisierende optische Neuritis)
(14)	Novartis. 2006-000704-17 - A 12-month	andere Endpunkte (keine

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<p>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 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000704-17/DE.</p>	kardiale Sicherheit)
(15)	<p>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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005280-24.</p>	andere Population (chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie [CIDP])
(16)	<p>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.</p>	andere Population (chronische Hepatitis C)
(17)	<p>Novartis. 2008-002096-27 - A 24-month double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg</p>	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 .	
(18)	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 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 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004122-24 .	anderer Studientyp (randomisierte Studie)
(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	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	(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 .	
(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 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024017-31 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(22)	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 .	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 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-	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<u>004958-63.</u>	
(24)	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)
(25)	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)
(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:2012-000411-91.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(27)	Novartis. 2004-004377-28 - A two-year extension to a one-year, multicenter, partially	andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<p>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:2004-004377-28.</p>	(Nierentransplantat-Empfänger)
(28)	<p>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.</p>	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(29)	<p>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.</p>	keine Ergebnisse (rekrutierende Studie)
(30)	<p>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</p>	andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 .	
(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 08.10.2013]; 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; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004626-28 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(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 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-	andere Population (Compassionate-use-Programm)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<u>000770-60.</u>	
(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 08.10.2013]; 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 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011888-37 .	andere Intervention (Aclasta)
(37)	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 .	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(38)	Turku University Hospital. 2014-000296-12 -	andere Endpunkte (keine

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 .	kardiale Sicherheit)
(39)	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 .	andere Intervention (IFN beta-1a)
(40)	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-search/trial/2013-001656-35/AT .	andere Intervention (Dimethylfumarat)
(41)	Novartis. 2014-001241-24 - Long-term, open-label, multicenter study assessing long-term cardiovascular risks in patients treated with fingolimod (CFTY720D2409). 2014 [Zuletzt aktualisiert 30.07.2014; abgerufen am 15.10.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001241-24/BE .	keine Ergebnisse (Rekrutierung nicht begonnen)
(42)	Novartis. 2013-002660-17 - Long-term follow-up at 10-years of patients enrolled in the	andere Intervention (keine

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<p> fingolimod Phase II program in relapsing multiple sclerosis (CFTY720D2201E2). 2015 [Zuletzt aktualisiert 02.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002660-17/PT.</p>	Intervention)
(43)	<p> Biogen. 2013-004622-29 - A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Assess the Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Subjects. 2014 [Zuletzt aktualisiert 10.11.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004622-29/IT.</p>	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(44)	<p> VU University Medical Center. 2014-001012-19 - Effects of fingolimod on functional brain adaptation and clinical measures in multiple sclerosis (CFTY720DNL02T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.12.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001012-19/NL.</p>	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Thema:

Fingolimod: Studien zur Sicherheit bei Multipler Sklerose (PharmNet.Bund)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	<p> 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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p>	andere Population (Uveitis)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(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 14.01.2015]; 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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Population (Patienten im Kindesalter)
(4)	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 14.01.2015]; 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	andere Population (PPMS)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	(CFTY720D2306E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 26.02.2013; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	
(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 14.01.2015]; 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, 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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Population (chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie [CIDP])
(8)	Charite Universitaet Berlin. 2011-004787-30 - Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya. 2012 [Zuletzt aktualisiert 26.10.2012; abgerufen am 14.01.2015]; 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	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	and during immune-modulatory treatment (CFTY720DDE14T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.04.2014; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	
(10)	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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(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 relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (Gilenya), followed by a 6 month optional extension phase (CFTY720DDE07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.07.2014; abgerufen am 14.01.2015]; 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, 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	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	
(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 14.01.2015]; 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-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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	keine Ergebnisse (rekrutierende 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 26.08.2014; abgerufen am 14.01.2015]; 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	andere Endpunkte (keine

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<p>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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p>	kardiale Sicherheit)
(17)	<p>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 20.07.2009; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p>	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(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 (CFTY720A2302E01). 2005 [Zuletzt aktualisiert 20.10.2005; abgerufen am 14.01.2015]; 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, double-dummy, randomized study to</p>	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 21.09.2005; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p>	
(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-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301E1). 2011 [Zuletzt aktualisiert 14.06.2011; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p>	<p>anderer Studientyp (randomisierte Studie)</p>
(21)	<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 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p>	<p>andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)</p>

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 4-93 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 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2302 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 Effektes 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 Effektes von Fingolimod auf schubbezogene Parameter im Vergleich zu IFN-beta 1a (Zeit bis zum ersten Schub, Anteil schubfreier Patienten) nach 12 Monaten • Beurteilung des Effektes von Fingolimod auf MRT Parameter der entzündlichen Krankheitsaktivität, Krankheitsausmaß und Gewebeerstörung 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 Effektes 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)	Bei der TRANSFORMS-Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, aktiv kontrollierte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallelgruppenstudie über 12 Monate. Die Patienten wurden im 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"> Männer und Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 55 Jahren. Frauen im gebärfähigen Alter müssen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - vor Eintritt in die doppelblinde Behandlungsphase einen negativen Schwangerschaftstest haben - 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>3. Schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme liegt vor.</p> <p>Multiple Sklerose:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. MS-Diagnose entsprechend der 2005 überarbeiteten McDonald-Kriterien. 5. Schubförmig-remittierender Verlauf mit mindestens einem dokumentierten Schub im letzten oder zwei dokumentierten Schüben in den letzten beiden Jahren vor Randomisierung. 6. EDSS-Wert ≥ 0 und $\leq 5,5$. 7. Neurologisch stabil ohne Hinweis auf einen Schub oder Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb der 30 Tage vor Randomisierung. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Andere Manifestation der Multiplen Sklerose als RRMS. 2. Andere Autoimmunerkrankung als MS in der Vorgeschichte oder bekannter Immundefekt. 3. Epileptische Anfälle innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung 4. Malignität aktuell oder in der Vorgeschichte (Ausnahme: Erfolgreich behandeltes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut). 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). 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). 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). 8. Patient erhielt totallymphatische Bestrahlung oder Knochenmarktransplantation. 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Antikörpern (einschließlich Natalizumab) innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung oder irgendwann mit 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 Sinoatrialer 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), Alaninaminotransferase (ALT) mehr als zweimal so hoch wie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die obere Normgrenze</p> <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</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		möglich zur gleichen Tageszeit, mit oder ohne Mahlzeit 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Begründung	25 Juli 2008 (vor LPLV) in Kraft trat geändert. Als sekundäre 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde zentral über ein Interaktives Voice-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 neurologischen 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-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>EDSS-Wert in das Modell ein. Die Responsevariable war definiert als Anzahl der Schübe pro Patient. Um die unterschiedliche Studiendauer der Patienten zu berücksichtigen, 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.</p> <p>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</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		entsprechendem MRT-Wert) analysiert. Weitere sekundäre Variablen zur Lebensqualität wurden deskriptiv beschrieben bzw. mit dem Wilcoxon-Rangsummentest und dem bereits 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	<p>Fingolimod 1,25 mg a) randomisiert wurden: n= 426 b) davon behandelt: n= 420 c) primäre Analyse: n= 420 (ITT)</p> <p>Fingolimod 0,5 mg a) randomisiert wurden: n= 431 b) davon behandelt: n= 429 c) primäre Analyse: n= 429 (ITT)</p> <p>IFN-beta 1a i.m. a) randomisiert wurden: n=435 b) davon behandelt: n=431 c) primäre Analyse: n=431 (ITT)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>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</p> <p>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</p> <p>INFβ-1a i.m. Folgende Gründe führten zum Therapieabbruch nach Randomisierung:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Widerruf der Einwilligungserklärung: n=16 Unerwünschtes Ereignis: n=12 Unbefriedigender therap. Effekt: n=7 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.

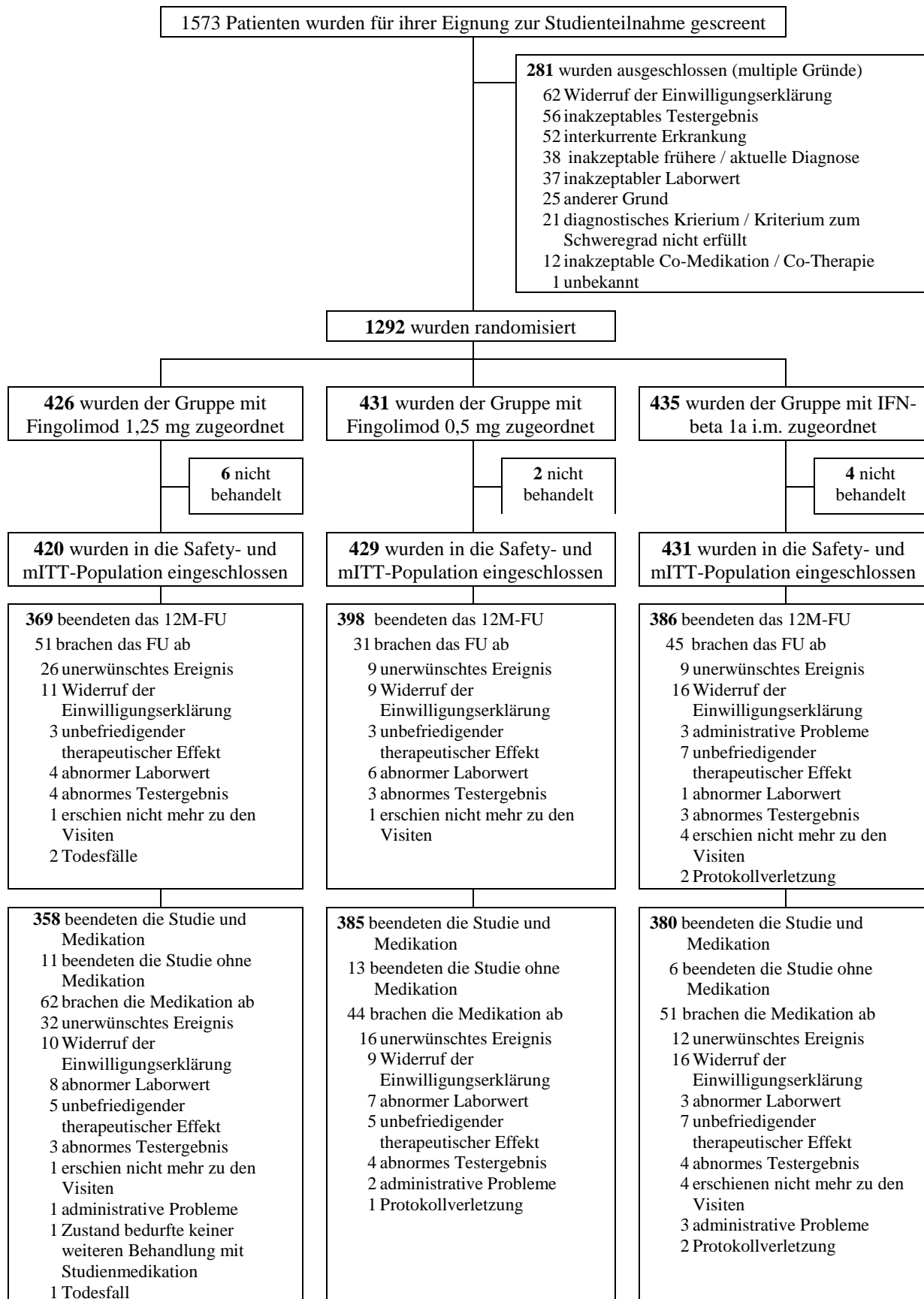


Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2301 FREEDOMS (CONSORT)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Diese Studie war als 2-Jahresstudie entwickelt, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit zweier Dosierungen von Fingolimod (1,25 mg und 0,5 mg) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit RRMS zu bewerten. Sie ist Teil des klinischen Programms, das durchgeführt wird, um die Zulassung zu erhalten und Fingolimod der weltweiten klinischen Anwendung zur Verfügung zu stellen.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war, Überlegenheit von Fingolimod gegenüber Placebo in Hinblick auf die jährliche Schubrate zu zeigen (24 Monate). Somit war die Nullhypothese, dass kein Unterschied zwischen den beiden Interventionen bestand, zu widerlegen.</p> <p>Das wichtigste sekundäre Ziel war, die Überlegenheit von Fingolimod gegenüber Placebo hinsichtlich der Behinderungsprogression (nach 3 Monaten bestätigt) zu zeigen (24 Monate).</p> <p>Weitere sekundäre Ziele waren (24 Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod gegenüber Placebo bei Patienten mit RRMS • Effekt von Fingolimod auf MRT Parameter der entzündlichen Krankheitsaktivität, Krankheitsausmaß und Hirnatrophie im Vergleich zu placebo • Effekt von Fingolimod auf schubbezogene Parameter im Vergleich zu Placebo (Zeit bis zum ersten Schub, Anteil schubfreier Patienten) • Effekt von Fingolimod auf die Behinderungsprogression im Vergleich zu Placebo (Zeit bis zur nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression, Anteil Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression, Änderung des MSFC z-Scores) • Effekt von Fingolimod auf den multidimensionalen Gesundheitszustand (EQ-5D) im Vergleich zu Placebo • Pharmakokinetik von Fingolimod • PK/PD-Bezug von Fingolimod für die Hauptwirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte <p>Explorative Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakogenetische Analysen zur Identifizierung genetischer Faktoren die mit MS in Verbindung stehen, die das Ansprechen auf Fingolimod beeinflussen, die Einfluss auf Wechselwirkungen haben oder mit einer Anfälligkeit für Nebenwirkungen in Zusammenhang stehen • Proteomisch/metabonomische Analysen • Biomarker-Analysen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine 24-monatige doppelblinde, randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zu den Behandlungsarmen Fingolimod 0,5 mg, Fingolimod 1,25 mg und Placebo zugeordnet
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>10 Amendments wurden zum Studienprotokoll erstellt. Für keines der Amendments, die nach Studienbeginn und vor Datenbankschluss effektiv wurden, wurde ein relevanter Einfluss auf die Interpretation der Studie gesehen. Folgende wesentliche Änderungen ergaben sich mit:</p> <p>Amendment 1 u.a. Auschluss diabetischer Patienten</p> <p>Nationales Amendment 1 in Polen Ausschluss von Polen für Biomarker-Analysen</p> <p>Amendment 2 u.a. Fallzahlerhöhung wegen höherer Abbrecherrate als erwartet</p> <p>Amendment 3 (nur Kanada) Ausschlusskriterium ALT/SGPT</p> <p>Amendment 4 Einführung zusätzlicher MRT-Analysen (Substudie)</p> <p>Amendment 5 u.a. zentrale Auswertung der CT Scans, zusätzliche Überwachung nach Medikationsunterbrechung wegen erhöhter Leberwerte,</p> <p>Amendment 6 u.a. Selbstuntersuchung der Haut durch die Patienten eingeführt</p> <p>Amendment 7 u.a. Maßnahmen zur Infektionsrisikominimierung eingeführt</p> <p>Amendment 8 u.a. zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen im Nachgang zu Amendment 7 (Behördenforderung)</p> <p>Amendment 9 In Abstimmung mit EMA und FDA Anpassung der statistischen Methodik zur Auswertung des primären Endpunktes: kovarianzanalyse ersetzt durch negative Binomialregression</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Generelle Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 18 und ≤ 55 Jahre. 2. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Eintritt in die doppelblinde Behandlungsphase einen negativen Schwangerschaftstest haben und während der Behandlung sowie 3 Monate nach deren Beendigung zwei effektive Arten der Kontrazeption anwenden (oder der Partner). Frauen, die sich bei Randomisierung 12 Monate in der Menopause befinden oder operativ sterilisiert wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Hysterektomie oder bilateral Oophorektomie) müssen keine Verhütungsmethode anwenden.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme liegt vor. 4. MS-Diagnose entsprechend der überarbeiteten McDonald-Kriterien. 5. Schubförmig-remittierender Verlauf mit mindestens einem dokumentierten Schub im letzten oder zwei dokumentierten Schüben in den letzten beiden Jahren vor Randomisierung. 6. EDSS-Wert ≥ 0 und $\leq 5,5$. 7. Patienten, die aus welchen Gründen aus immer den Beginn oder die Fortführung Behandlung mit erhältlichen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln explizit ablehnen, nachdem sie von ihrem Prüfarzt über die damit verbundenen Vorzüge und mögliche unerwünschte Ereignisse aufgeklärt wurden. 8. Neurologisch stabil ohne Hinweis auf einen Schub oder Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb 30 Tagen vor Randomisierung. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Andere Manifestation der MS als RRMS. 2. Andere Autoimmunerkrankung als MS in der Vorgeschichte oder bekannter Immundefekt. 3. Malignität aktuell oder in der Vorgeschichte (Ausnahme: Erfolgreich behandeltes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut). 4. 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). 5. 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). 6. 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). 7. Patient erhielt totallymphatische Bestrahlung oder Knochenmarktransplantation. 8. 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; IFN-β oder Glatirameracetat innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung oder irgendwann mit Cladribin, Cyclophosphamid oder Mitoxantron behandelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Jeglicher vom primären behandelnden Arzt als medizinisch instabil beurteilter Zustand.</p> <p>10. 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, 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>11. 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 Röntgenthorax oder hochauflösende Computertomographie (HRCT) (an ausgewählten Zentren), die auf Vorliegen einer aktiven pulmonalen Erkrankung hinweist - Abnorme Lungenfunktionstests: FEV₁, FVC-Werte < 70% der prognostizierten Werte, D_LCO-Werte < 60% der prognostizierten Werte - Asthma, das täglich (chronisch) behandelt werden muss <p>12. 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/SGOT), Alanin-aminotransferase (ALT/SGPT) mehr als zweimal so hoch wie die obere Normgrenze (nur in Kanada: ALT/SGPT mehr als 1.5mal so hoch wie die obere Normgrenze) - Gamma-Glutamyltransferase (GGT) mehr als dreimal so

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hoch wie die obere Normgrenze</p> <p>13. 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>14. Irgendeine der folgenden neurologischen / psychischen Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>15. Patient ist nicht in der Lage MRT-Aufnahmen machen zu lassen, einschließlich Klaustrophobie oder Überempfindlichkeit gegenüber Gadolinium-DTPA.</p> <p>16. Teilnahme an einer anderen klinischen Forschungsstudie mit einer anderen Prüfsubstanz oder Therapie innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung.</p> <p>17. Schwangere oder stillende Frauen; Schwangerschaft war definiert als die Zeit zwischen Konzeption und Ende der Schwangerschaft, bestätigt mit einem positiven hCG-Labortest (> 5 mIU/mL).</p> <p>Behandlung mit Fingolimod in der Vorgeschichte.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde weltweit in 22 Ländern in 125 Zentren durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Prüfmedikation: Fingolimod wurde als Kapseln zur oralen einmal täglichen Einnahme in den Dosisstärken 1.25 mg und 0.5 mg verwendet.</p> <p>Referenztherapie: Der Prüfmedikation entsprechende Placebokapseln (ohne aktiven Wirkstoff).</p> <p>Die Kapseln waren ab Visite 2 (Beginn der doppelblinden Studienphase) einmal täglich, wenn möglich zur gleichen Tageszeit, mit oder ohne Mahlzeit, einzunehmen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Das primäre Zielkriterium war die jährliche Schubrate (annualized relapse rate [ARR]) an Monat 24, was als Anzahl der Schübe pro Jahr definiert war.</p> <p>Das wichtigste sekundäre Zielkriterium war die Zeit bis zu bestätigter (nach 3 Monaten) Behinderungsprogression gemessen mit dem EDSS über 24 Monate. Bestätigte Behinderungsprogression war definiert als 1 Punkt Verschlechterung seit Baseline im EDSS-Wert falls der Baseline-Wert zwischen 0 und 5,0 lag oder eine Verschlechterung um 0,5 Punkte falls der Baseline-Wert 5,5 oder mehr betrug; die Verschlechterung musste nach 3 Monaten in Abwesenheit eines Schubes bestätigt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden.</p> <p>Weitere sekundäre Zielkriterien zur Schubrate waren der Anteil der schubfreien Patienten über 24 Monate, die Zeit bis zum ersten Schub, die Zeit bis zum zweiten Schub, die Häufigkeit der Anwendung von Kortikosteroiden zur Behandlung eines Schubes über 24 Monate, die Häufigkeit von Hospitalisierungen aufgrund eines Schubes über 24 Monate.</p> <p>Weitere sekundäre Zielkriterien zur Behinderungsprogression waren die Zeit bis zur nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression gemessen mit dem EDSS über 24 Monate, der Anteil der Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression über 24 Monate, die Veränderung im EDSS-Wert von Baseline bis Studienende und die Veränderung im MSFC z-Punktwert von Baseline bis Studienende.</p> <p>Weitere sekundäre Zielkriterien wurden anhand MRT-Parameters gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entzündungsaktivität nach 24 Monaten gemessen als die Anzahl neuer / neu vergrößerter T2-Läsionen, 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) - Krankheitslast nach 24 Monaten gemessen als die Veränderung und prozentuale Veränderung des Volumens der T2-Läsionen bzw. der hypotensen T1-Läsionen ggü. Baseline • Gehirnvolumen nach 24 Monaten gemessen als prozentuale Veränderung im Gehirnvolumen ggü. Baseline (Atrophie).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn mit Amendment 9, das am 05 Juni 2009 (vor LPLV) in Kraft trat, geändert. Nach Diskussion mit EMA und FDA wurde die Auswertung der Zielkriterien geändert und zusätzlich wurden auch die sekundären Zielkriterien vereinfacht. Als Resultat wurde als wichtigstes sekundäres Zielkriterium nur noch die nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression ausgewertet. Alle übrigen Zielkriterien wurden als sekundäre Zielkriterien analysiert.</p> <p>Das primäre Zielkriterium wurde nach Studienbeginn nicht geändert.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlberechnung erfolgte für das primäre Zielkriterium (jährliche Schubrate) und das wichtigste sekundäre Zielkriterium (Zeit zur nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression an Monat 24). Die Berechnungen basieren auf dem Wilcoxon/Mann-Whitney Rangsummentest (hierarchisch um auf Multiplizität zu adjustieren).</p> <p>Die Fallzahl wurde mit Amendment 2 erhöht, um eine erhöhte Abbruchrate als angenommen zu kompensieren.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Es wurden keine Zwischenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt, noch wurde die Studie vorzeitig abgebrochen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsnummern wurden nach der folgenden Prozedur generiert wodurch sichergestellt ist, dass die Behandlungszuordnung unverzerrt und vor Patienten und ärztlichem Personal verborgen ist: Eine Randomisierungsliste wurde unter der Verantwortlichkeit des Novartis Drug Supply Management unter Verwendung eines validierten Systems hergestellt, das die zufällige Zuteilung der Behandlungsarme zu den Randomisierungsnummern im vorgegebenen Verhältnis automatisiert. Das Randomisierungsschema wurde von der Biometrics Quality Assurance Group überprüft und von ihr nach Bewilligung gesperrt.
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 randomisiert, mit einer Blockgröße von 6.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge bis nach Datenbankschluss war gewährleistet, die Randomisierung erfolgte zentral.
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?	Am Zentrum wurden Patienten, die die Ein-/Auschlusskriterien erfüllen, der niedrigsten, verfügbaren Nummer auf der Randomisierungsliste zugeteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Personal am Zentrum, Personal beim Sponsor außer DSM und unabhängige Mitglieder des DSMB) waren zwischen Randomisierung bis Ende der Studie verblindet. Lediglich autorisierte Personen (DSMB, DSM) hatten Zugriff zu den Behandlungs-codes.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Fingolimod und Placebo waren identisch verpackt, die Tabletten selbst waren von identischem Aussehen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse des primären Zielkriteriums: Für jeder der beiden Fingolimod-Dosen wurden die folgenden Nullhypothesen getestet: Es gibt keinen Unterschied in der jährlichen Schubrate

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zwischen Patienten, die mit Fingolimod behandelt wurde und Placebo-Patienten. Der Hypothesentest beruhte auf den Vergleichen Fingolimod 1,25 mg vs. Placebo und Fingolimod 0,5 mg vs. Placebo unter Verwendung des negativ binomialen Regressionsmodells. Die Kovariaten für das Modell waren Behandlung, Land, Schubrate an Baseline (in den vorigen 2 Jahren) und der Baseline-EDSS-Wert. Einzelne Länder mit kleiner Patientenzahl wurden für die Analyse gepoolt. Für die negativ binomiale Regressionsanalyse war die Responsevariable als Anzahl der Schübe pro Patient definiert und ein quadratischer Varianzschätzer wurde verwendet. Log (Zeit in der Studie in Jahren) wurde als Offsetvariable verwendet um die unterschiedliche Studiendauer der Patienten zu berücksichtigen, was das Testen der Hypothese und die Schätzung der Schubrate ermöglicht. Die jährliche Schubrate und ihr Konfidenzintervall werden von diesem Modell pro Behandlungsgruppe estimiert.</p> <p>Die primäre Analysepopulation war die ITT-Population. Als supportive Analyse wird das primäre Zielkriterium auch in der PP-Population unter Verwendung desselben Modells analysiert. Das primäre und das wichtigste sekundäre Zielkriterium wurden in hierarchischer Reihenfolge getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fingolimod 1,25 mg vs. Placebo in Hinblick auf Behandlungsunterschiede für die jährliche Schubrate (negativ binomiales Modell) 2. Fingolimod 0,5 mg vs. Placebo in Hinblick auf Behandlungsunterschiede für die jährliche Schubrate (negativ binomiales Modell) 3. Fingolimod 1,25 mg vs. Placebo in Hinblick auf Behandlungsunterschiede für nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression (log-rank Test) 4. Fingolimod 0,5 mg vs. Placebo in Hinblick auf Behandlungsunterschiede für nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression (log-rank Test) <p>Jeder Vergleich wurde mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet. 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>Kategoriale MRT-Parameter wurden mit logistischer Regression analysiert, das Modell war angepasst nach Behandlung, Land und entsprechendem MRT-Baseline-Wert (falls vorhanden). Kontinuierliche MRT-Parameter und ihre Veränderung ggü. Baseline wurden hinsichtlich der Behandlungsarme mit einer ANCOVA (angepasst für Behandlung, Land und entsprechendem MRT-Baseline-Wert). Neue / neu vergrößerte T2-Läsionen wurden zwischen den Behandlungsarmen mit dem negativ binomialen Modell, angepasst für Behandlung und Land, verglichen. Für die Analyse der Zeit bis zum ersten bzw. zweiten Schub wurden die Überlebenskurven mit dem Log-Rank-Test zwischen Fingolimod und Placebo verglichen. Als supportive Analyse wurde das Cox proportional hazards Modell verwendet um die Zeit bis zum Event zu modellieren, adjustiert für Behandlung,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Land, Anzahl der Schübe in der vorangegangenen 2 Jahren und Baseline-EDSS-Wert.</p> <p>Zusätzlich wurden die Kaplan-Meier-Schätzer an 12 und 24 Monaten inklusive der 95%-Konfidenzintervalle präsentiert und die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe gebildet.</p> <p>Time-to-Event-Analysen zu weiteren Variablen der Behinderungsprogression wurden wie das wichtigste sekundäre Zielkriterium ausgewertet.</p> <p>Veränderung im EDSS-Wert und MSFC z-Punktwert ggü. Baseline wurden mittels ANCOVA (adjustiert für Behandlung, Land, entsprechender Baseline-Wert und Alter) um die Werte zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen.</p> <p>Weitere kategoriale und kontinuierliche sekundäre Variablen wurden zusammengefasst und mit dem Fisher Exact-Test bzw. dem Wilcoxon-Rangsummentest verglichen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine weiteren Analysen waren im Studienprotokoll definiert. Post-hoc wurden jedoch die folgenden Subgruppenanalysen mit dem primären und dem wichtigsten sekundären Zielkriterium durchgeführt: Geschlecht (weiblich, männlich), Alter (\leq Median, $>$ Median in Jahren), Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren (0, 1, 2-3, 4-5, $>$ 5 Schübe), MS Vorgeschichte (ein Schub, mehrere Schübe), Baseline-EDSS-Wert ($<$ 3,0, \geq 3,0), Dauer der MS seit dem ersten Symptom (\leq Median, $>$ Median in Jahren), frühere MS krankheitsmodifizierende Arzneimittel (keine Vorbehandlung, Vorbehandlung) und Anzahl der Gd-anreichernden T1-Läsionen an Baseline (0, 1-2, \geq 3).
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Fingolimod 1,25 mg</p> <p>a) randomisiert wurden: n= 429 b) davon behandelt: n= 429 c) primäre Analyse: n= 429 (ITT)</p> <p>Fingolimod 0,5 mg</p> <p>a) randomisiert wurden: n= 425 b) davon behandelt: n= 425 c) primäre Analyse: n= 425 (ITT)</p> <p>Placebo</p> <p>a) randomisiert wurden: n=418 b) davon behandelt: n=418 c) primäre Analyse: n=418 (ITT)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Fingolimod 1,25 mg: Folgende Gründe führten zum Medikationsabbruch nach Randomisierung</p> <p>Widerruf der Einwilligungserklärung: n=30 Unerwünschtes Ereignis: n=31 Unbefriedigender therap. Effekt: n=18 Abnormer Laborwert: n=32 Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=2 Administrative Probleme: n=3 Protokollverletzung: n=8</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abnormes Testergebnis: n=6 Todesfall: n=1</p> <p>Fingolimod 0,5 mg: Folgende Gründe führten zum Medikationsabbruch nach Randomisierung</p> <p>Widerruf der Einwilligungserklärung: n=17 Unerwünschtes Ereignis: n=15 Unbefriedigender therap. Effekt: n=8 Abnormer Laborwert: n=20 Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=6 Administrative Probleme: n=3 Protokollverletzung: n=8 Abnormes Testergebnis: n=3</p> <p>Placebo: Folgende Gründe führten zum Medikationsabbruch nach Randomisierung</p> <p>Widerruf der Einwilligungserklärung: n=31 Unerwünschtes Ereignis: n=24 Unbefriedigender therap. Effekt: n=36 Abnormer Laborwert: n=5 Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=5 Administrative Probleme: n=4 Protokollverletzung: n=5 Abnormes Testergebnis: n=3 Todesfall: n=2</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>FPFV: 26. Januar 2006 LPLV: 29. Juli 2009</p>
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.

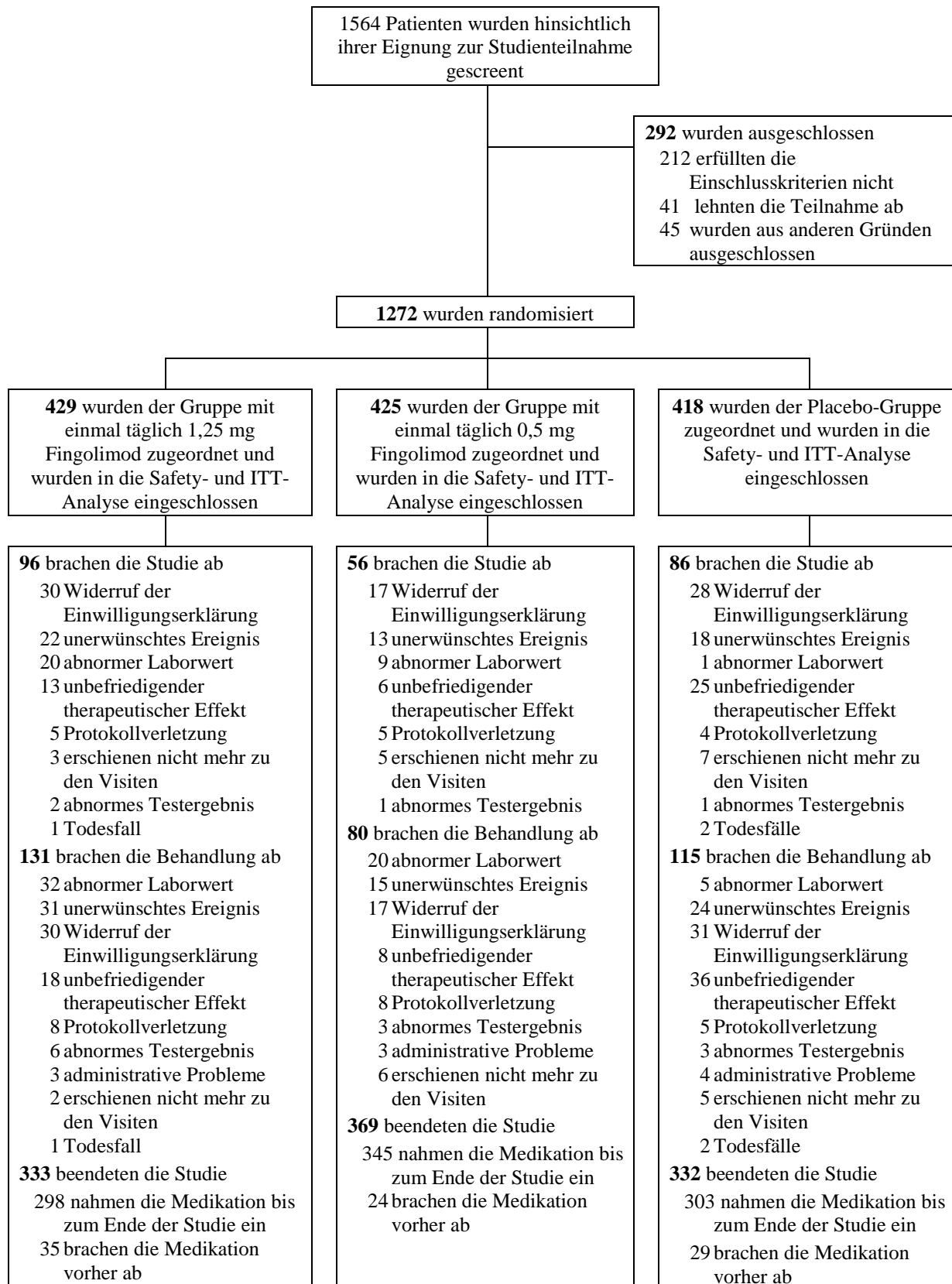


Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2309 FREEDOMS II (CONSORT)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Diese Studie wurde entwickelt, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod (CFTY720) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit RRMS zu bewerten.</p> <p>Die Studie war Teil des klinischen Programms, das durchgeführt wurde, um die Zulassung von Fingolimod als Therapie der RRMS zu erhalten.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war, Fingolimod 1,25 mg und 0,5 mg mit Placebo zu vergleichen und die Überlegenheit von zumindest Fingolimod 1,25 mg gegenüber Placebo in Hinblick auf die jährliche Schubrate für Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden, zu zeigen.</p> <p>Primäre Nullhypothese: kein Unterschied bei der jährlichen Schubrate zwischen Patienten, die mit Fingolimod 0,5 mg und Placebo behandelt wurden.</p> <p>Das wichtigste sekundäre Ziel war, die Überlegenheit von Fingolimod 1,25 mg und 0,5 mg gegenüber Placebo in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden, hinsichtlich des Anteils schubfreier Patienten zu zeigen.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	24-monatige doppelblinde, randomisierte, multizentrische Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie in 1083 Patienten mit RRMS. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zu den Behandlungsarmen Fingolimod 0,5 mg (oral einmal täglich), Fingolimod 1,25 mg (oral einmal täglich) und Placebo zugeordnet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>12 Amendments wurden zum Studienprotokoll erstellt. Für keines der Amendments, die nach Studienbeginn und vor Datenbankschluss effektiv wurden, wurde ein relevanter Einfluss auf die Interpretation der Studie gesehen. Folgende wesentliche Änderungen ergaben sich mit:</p> <p>Amendment 1: u.a. Reduktion der minimalen Monitoring-Zeit nach der ersten Dosis Fingolimod, zusätzliche Zwischenanalyse für Holter EKGs für die ersten 300 randomisierten Patienten</p> <p>Amendment 2: u.a. Änderungen von Untersuchungen zur Sicherheit (zentrale Auswertung von HRCT, Echokardiographie, OCT), Änderungen von Ein- und Ausschlusskriterien</p> <p>Amendment 3: u.a. Festlegung von Behinderungsprogression als wichtiges sekundäres Zielkriterium einschließlich Neuberechnung der Fallzahl, zusätzliche OCT-Untersuchung an Montag 12</p> <p>Amendment 4: u.a. Einführung einer MRT-Substudie an Zentren mit entsprechender technischer Ausstattung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 5: u.a. Einführung von Maßnahmen zur Infektionsrisikominimierung</p> <p>Amendment 6 (nur USA): u.a. Einführung einer Extensionsphase</p> <p>Amendment 7: u.a. zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen im Nachgang zu Amendment 5 (Behördenforderung), Anpassung der Medikationsunterbrechung wegen erniedrigter Lymphozytenzahl</p> <p>Amendment 8 (nur USA): u.a. Einführung der Option zur Durchführung einer Zwischenanalyse zur Sicherheit (Behördenforderung)</p> <p>Amendment 9 (nicht USA): u.a. Einführung der Option zur Durchführung einer Zwischenanalyse zur Sicherheit (Behördenforderung)</p> <p>Amendment 10 (nur USA): u.a. Einführung einer Thorax-Röntgenuntersuchung bei Visite 14 (Monat 24) und HRCT-Scan oder Thorax-Röntgenuntersuchung bei Visite Studienende (Extensionsphase)</p> <p>Amendment 11: u.a. Wegfall des Behandlungsarms Fingolimod 1,25 mg nach Beschluss von DSMB und Novartis (alle Patienten mit Fingolimod 1,25 mg erhielten anschließend Fingolimod 0,5 mg)</p> <p>Amendment 12: u.a. nach Zulassung von Fingolimod fasste das Fingolimod Multiple Sclerosis Program Level Steering Committee den Beschluss, dass alle mit Placebo-behandelten Patienten in der Core-Studie zur Behandlung mit Fingolimod wechseln, Beendigung der Core-Phase</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>9. Männlich oder weiblich Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Eintritt in die doppelblinde Behandlungsphase einen negativen Schwangerschaftstest haben und während der Behandlung sowie 3 Monate nach deren Beendigung eine angemessene Kontrazeption anwenden. Frauen, die sich bei Randomisierung 12 Monate in der Menopause befinden oder operativ sterilisiert wurden (wenn dokumentiert) können ohne die oben aufgeführten Anforderungen eingeschlossen werden.</p> <p>10. Alter ≥ 18 und ≤ 55 Jahre.</p> <p>11. Schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme liegt vor.</p> <p>12. MS-Diagnose entsprechend der überarbeiteten McDonald-Kriterien von 2005.</p> <p>13. Schubförmig-remittierender Verlauf mit mindestens einem dokumentierten Schub im letzten oder zwei dokumentierten Schüben in den letzten beiden Jahren vor Randomisierung.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>14. EDSS-Wert ≥ 0 und $\leq 5,5$.</p> <p>15. Neurologisch stabil ohne Hinweis auf einen Schub oder Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb 30 Tagen vor Randomisierung.</p> <p>16. Patienten, die aus welchen Gründen auch immer den Beginn oder die Fortführung der Behandlung mit erhältlichen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln explizit ablehnen, nachdem sie von ihrem Prüfarzt über die damit verbundenen Vorzüge und über mögliche unerwünschte Ereignisse aufgeklärt wurden.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>18. Andere Manifestation der MS als RRMS.</p> <p>19. Andere Autoimmunerkrankung als MS in der Vorgeschichte oder bekannter Immundefekt.</p> <p>20. Malignität aktuell oder in der Vorgeschichte (Ausnahme: erfolgreich behandeltes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut).</p> <p>21. Bekannte oder neue Diagnose eines Diabetes mellitus.</p> <p>22. Diagnose eines Makulaödems während der Prä-Randomisierungsphase.</p> <p>23. Aktive systemische bakterielle, virale oder fungale Infektion, Diagnose einer AIDS-, Hepatitis B oder C Infektion.</p> <p>24. Lymphatische Bestrahlung oder Knochenmarktransplantation.</p> <p>25. Patient wurde mit systemischen Kortikosteroiden oder adrenokortikotropen Hormonen (ACTH), IFN-β oder Glatirameracetat, Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Methotrexat, Immunglobulinen und/oder monoklonalen Antikörpern (einschließlich Natalizumab) in bestimmten Zeiträumen oder irgendwann mit Cladribin, Cyclophosphamid oder Mitoxantron behandelt.</p> <p>26. Jeglicher vom primären behandelnden Arzt als medizinisch instabil beurteilter Zustand.</p> <p>27. Irgendeine der folgenden kardiovaskulären Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myokardinfarkt oder aktuell instabile ischämische Herzerkrankung - Angina Pectoris infolge von Koronarspasmus oder Raynaud-Syndrom Herzversagen zur Zeit des Screenings (Grad III nach NYHAC) oder sonstige vom Prüfarzt festgestellte schwere Herzerkrankung - Herzstillstand - symptomatische Bradykardie - Ruhepuls < 55 Schläge pro Minute vor Randomisierung - Sick-Sinus-Syndrom oder Sinoarterialer Herzblock - früherer oder aktueller 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,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Azimilid, Dofetilid) behandelt werden muss</p> <ul style="list-style-type: none"> - positiver Tilt-Test zur Abklärung einer vasovagalen Synkope in der Vergangenheit - Unkontrollierte Hypertonie trotz Behandlung <p>28. Irgendeine der folgenden pulmonalen Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwere Atemwegserkrankung oder pulmonale Fibrose - Tuberkulose - aktive pulmonale Erkrankung - Abnorme Lungenfunktionstests: FEV₁, FVC-Werte < 70% der prognostizierten Werte, D_LCO-Werte < 60% der prognostizierten Werte - Asthma, das täglich (chronisch) behandelt werden muss <p>29. Irgendeine der folgenden hepatischen Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bekannter Alkoholmissbrauch, chronische Leber- oder Gallenerkrankung außer Gilbert's Syndrom - Gesamtbilirubin oder konjugiertes Bilirubin oberhalb des Normbereichs - Alkalische Phosphatase mehr als 1,5 mal so hoch wie die obere Normgrenze - Aspartat-Aminotransferase (AST/SGOT), Alanin-aminotransferase (ALT/SGPT) mehr als zweimal so hoch wie die obere Normgrenze - Gamma-Glutamyltransferase (GGT) mehr als dreimal so hoch wie die obere Normgrenze <p>30. 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>31. Irgendeine der folgenden neurologischen / psychiatrischen Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alkohol- oder Drogenmissbrauch - progressive neurologische Erkrankung außer MS <p>32. Patient ist nicht in der Lage, MRT-Aufnahmen machen zu lassen.</p> <p>33. Teilnahme an einer anderen klinischen Forschungsstudie mit einer anderen Prüfsubstanz oder Therapie innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung.</p> <p>34. Behandlung mit Fingolimod in der Vorgeschichte.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde weltweit in 8 Ländern in 117 Zentren durchgeführt: 1 Zentrum in Australien, 1 Zentrum in Österreich, 2 Zentren in Kanada, 3 Zentren in Polen, 3 Zentren in Rumänien, 5 Zentren in der Türkei, 1 Zentrum in Großbritannien und 101 Zentren in den USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Prüfmedikation: Fingolimod (CFTY720) als Kapseln zur oralen einmal täglichen Einnahme in den Dosisstärken 1,25 mg und 0,5 mg.</p> <p>Referenztherapie: Der Prüfmedikation entsprechende Placebo-</p>

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		kapseln (ohne aktiven Wirkstoff). Die Kapseln waren ab Visite 3 (Beginn der doppelblinden Studienphase) einmal täglich, wenn möglich zur gleichen Tageszeit, mit oder ohne Mahlzeit, einzunehmen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Das primäre Ziel der Studie war, Fingolimod 1,25 mg und 0,5 mg mit Placebo zu vergleichen und die Überlegenheit von zumindest Fingolimod 1,25 mg gegenüber Placebo in Hinblick auf die jährliche Schubrate für Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden, zu zeigen.</p> <p>Das wichtigste sekundäre Ziel war, die Überlegenheit von Fingolimod 1,25 mg und 0,5 mg gegenüber Placebo in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden, hinsichtlich des Anteils schubfreier Patienten zu zeigen.</p> <p>Weitere sekundäre Ziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Fingolimod 1,25 mg gegenüber Fingolimod 0,5 mg hinsichtlich der jährlichen Schubrate und dem Anteil schubfreier Patienten in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden • Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden • Gesundheitszustand gemessen durch den Patientenfragebogen EuroQoL (EQ-5D) in Patienten, die bis zu 24 Monate behandelt wurden • Untersuchung der Pharmakokinetik von Fingolimod in Patienten mit RRMS • Untersuchung von pharmakokinetischen/ pharmakodynamischen Bezügen für die Hauptwirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in Patienten mit RRMS <p>Überprüfung auf Unterschiede in der Wirksamkeit von Fingolimod 1,25 mg und 0,5 mg gegenüber Placebo in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden, auf Schubbezogene Parameter, Behinderung, durch MRT gemessene Krankheitsbelastung und Entzündungsaktivität.</p> <p>Weitere Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der relativen Wirksamkeit von Fingolimod 1,25 mg gegenüber Fingolimod 0,5 mg für die anderen, oben aufgeführten sekundären Ziele in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden • Lebensqualität (QoL) und Ausübung von täglichen Aktivitäten gemessen durch den PRIMUS-Fragebogen (<i>Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis</i>) in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden • Beurteilung der Auswirkung auf die Fatigue gemessen durch den mFIS-Fragebogen (<i>Modified Fatigue Impact Scale</i>) in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden • Untersuchung von Gehirn-Atrophie in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Mit Amendment 3 wurde die Behinderungsprogression als wichtiges sekundäres Wirksamkeitskriterium festgelegt. Dies führte zu einer Neuberechnung der Fallzahl, um eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ausreichende Aussagekraft zur Beurteilung dieses sekundären Endpunkts zu erhalten. Der entsprechende Daten-Analyseplan, die Berechnung der Fallzahl und die Power zur Analyse von wichtigen sekundären Variablen wurden angepasst. Außerdem wurden die Anzahl an Gd-anreichernden T1-Läsionen bei Baseline und das Alter nicht mehr als Kovariaten in der Schub-bezogenen Analyse betrachtet.</p> <p>Mit Amendment 11 wurde Fingolimod 0,5 mg zum primären Zielkriterium und Fingolimod 1,25 mg als exploratives Zielkriterium in der Analyse erklärt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlberechnung erfolgte für das primäre Zielkriterium (jährliche Schubrate) und das wichtigste sekundäre Zielkriterium (Zeit zur nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression) bis Monat 24. Die Berechnungen basierten auf dem Wilcoxon/Mann-Whitney Rangsummentest, um Fingolimod 1,25 mg gegenüber Placebo zu vergleichen (hierarchisch um auf Multiplizität zu adjustieren).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt, noch wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Spezielle Zwischenanalysen zur Sicherheit wurden von einer unabhängigen CRO im Rahmen der NDA-Einreichung durchgeführt. Regelmäßige im halbjährlichen Turnus durchgeführte Zwischenanalysen für das DSMB (<i>Data Safety Monitoring Board</i>) wurden von einem von Novartis unabhängigen Statistiker und von einem von Novartis unabhängigen Statistik-Programmierer durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsnummern wurden nach der folgenden Prozedur generiert, wodurch sichergestellt ist, dass die Behandlungszuordnung unverzerrt und vor Patienten und ärztlichem Personal verborgen ist: Eine Randomisierungsliste wurde unter der Verantwortlichkeit des Novartis Drug Supply Management unter Verwendung eines validierten Systems hergestellt, das die zufällige Zuteilung der Behandlungsarme zu den Randomisierungsnummern im vorgegebenen Verhältnis automatisiert. Die Randomisierung wurde nach Studienzentrum stratifiziert. Das Randomisierungsschema wurde von der Biometrics Quality Assurance Group überprüft und genehmigt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines validierten Systems nach Studienzentrum stratifiziert durchgeführt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Bei Visite 2 wurde allen Patienten, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, die niedrigste Nummer auf der Randomisierungsliste zugeordnet. Diese Nummer ordnete sie einem der Behandlungsarme (Fingolimod 0,5 mg, Fingolimod 1,25 oder Placebo) zu. Der Prüfarzt oder ein entsprechend autorisiertes Studienpersonal erfasste die Randomisierungsnummer auf der entsprechenden CRF-Seite. Die Geheimhaltung der Behandlungszuordnung war während der gesamten doppelblinden Behandlungsphase bis zum Datenbankschluss und der Datenanalyse der doppelblinden Behandlungsphase gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie	Die Zuteilung der Patienten erfolgte durch das Zentrumspersonal über die Randomisierungsliste. Durch die entsprechende Nummer wurde der Patient den einzelnen Gruppen zugeteilt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, unabhängige untersuchende Ärzte, Ärzte, die die erste Dosierung verabreichten, Personal beim Sponsor außer DSM (<i>Drug Supply Management</i>), von Novartis unabhängiger Statistiker und Programmierer für das DSMB) waren zwischen Randomisierung des ersten Patienten bis zum Datenbankschluss verblindet. Lediglich autorisierte Personen (DSM, Mitglieder des DSMB) hatten Zugriff zu den Behandlungs-codes.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Fingolimod und Placebo waren identisch verpackt, die Tabletten selbst waren von identischem Aussehen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die primäre Wirksamkeitsvariable war die jährliche Schubrate (ARR). Nur bestätigte Schübe wurden für die primäre Analyse verwendet.</p> <p>Die primäre Nullhypothese war, dass kein Unterschied bei der Gesamt-ARR zwischen Patienten, die mit Fingolimod 0,5 mg und Placebo behandelt wurden, bestand.</p> <p>Der Hypothesentest beruhte auf einem negativ binomialen Regressionsmodell für das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) (adjustiert für die Behandlungsgruppe, der Region, der Schubanzahl in den letzten 2 Jahren und der EDSS-Score bei Baseline).</p> <p>Zwei Arten von unterstützenden Analysen wurden für den primären Endpunkt durchgeführt: 1) das negativ binomiale Regressionsmodell für das Per-Protokoll Set (PPS) und 2) das Rank ANCOVA auf dem Patienten-Level ARR für das FAS. Beide Modelle verwenden dieselben Kovariaten wie die primäre Wirksamkeitsanalyse.</p> <p>Die erste wichtige sekundäre Wirksamkeitsvariable war die prozentuale Änderung des Gehirnvolumens von Baseline bis Monat 24. Die Analyse erfolgte mittels des Rank ANCOVA mit den Kovariaten Behandlung, Region, normalisierten Gehirnvolumen bei Baseline für das FAS. Eine Analyse für das PPS mittels desselben Rank ANCOVA wurde als unterstützende Analyse durchgeführt.</p> <p>Die zweite wichtige sekundäre Wirksamkeitsvariable war die Zeit bis zur nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression bis zu einer EDSS-Beobachtung von 24 Monaten. Überlebensdaten wurden mittels der Kaplan-Meier Methode geschätzt und die Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen erfolgten mittels des Log-rank Tests. Die Anteile von behinderungsfreien Patienten an 12 und 24 Monaten geschätzt durch die Kaplan-Meier Methode wurde berichtet. Eine Cox Regression mit den Kovariaten Behandlung,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Region, EDSS-Score bei Baseline und Alter wurde als unterstützende Analyse durchgeführt.</p> <p>Um die Gesamtrate des Typ-1-Fehlers der Studie zu kontrollieren, wurde bei den Hypothesentests von Fingolimod 0,5 mg gegenüber Placebo auf das primäre Zielkriterium und die beiden wichtigen sekundären Zielkriterien eine Multiplizitätsanpassung durchgeführt. Die Anpassung erfolgte durch eine hierarchische Testmethode gemäß der folgenden Reihenfolge:</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Fingolimod 0,5 mg vs. Placebo hinsichtlich Gesamt-ARR 6. Fingolimod 0,5 mg vs. Placebo hinsichtlich Gehirnvolumen 7. Fingolimod 0,5 mg vs. Placebo hinsichtlich nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression <p>Alle Hypothesentests wurden mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Jedoch wurde ein Test, der in der Hierarchie weiter unten angesiedelt war, nur dann durchgeführt, wenn der jeweils höhere statistisch signifikant war.</p> <p>Die jährliche Schubrate für alle Schübe (bestätigt und nicht bestätigt) wurde ähnlich wie die primäre Wirksamkeitsvariable analysiert. Für die Zeit bis zum ersten Schub und die Zeit bis zum zweiten Schub wurden ein Log-rank Test und eine Cox Regression mit denselben Kovariaten wie bei der primären Analyse verwendet. Die Anteile von Schub-freien Patienten wurden mittels einer logistischen Regression mit denselben Kovariaten wie in der primären Analyse analysiert. Die Gesamt-ARR, bei der nur bestätigte Schübe mit ausgewählten Charakteristika eingeschlossen wurden, wurde mit dem negativ binomialen Regressionsmodell adjustiert für Behandlung, Schubanzahl in den letzten 2 Jahren und EDSS-Score bei Baseline analysiert.</p> <p>Für andere auf Behinderung bezogene Zielkriterien (Zeit bis nach 6 Monate bestätigte Behinderungsprogression, Zeit bis nach 3 Monate und 6 Monate bestätigte Behinderungsprogression anhaltend bis zur letzten Beobachtung) wurden ein Log-rank Test und eine Cox Regression mit denselben Kovariaten wie bei der zweiten wichtigen sekundären Analyse verwendet. Die Änderung von Baseline bis Studienende für den EDSS-Score und die Änderung von Baseline bis Studienende für den MSFC z-Punktwert und Subskalen wurden mittels Rank ANCOVA mit den Kovariaten Behandlung, Region, dem entsprechenden Wert bei Baseline und Alter analysiert. Die Zahl an nach 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression basierend auf MSFC Komponenten wurde zwischen den Behandlungsgruppen mittels des Fisher Exact-Test verglichen.</p> <p>Für auf MRT bezogene Zielkriterien (Anteil von Patienten ohne neue / neu vergrößerte T2 Läsionen, Anteil von Patienten ohne Gd-anreichernde T1 Läsionen, Anteil von Patienten ohne neue MRT-Aktivität) wurden die Behandlungsvergleiche mittels</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eines logistischen Regressionsmodells adjustiert für Behandlung, Region und dem entsprechenden Wert bei Baseline (sofern verfügbar) durchgeführt. Die Zahl von neuen / neu vergrößerten T2 Läsionen wurden mittels eine negativ binomialen Modells adjustiert für Behandlung und Region analysiert. Für die anderen MRT-Zielkriterien (Zahl und Gesamtvolumen von Gd-anreichernden T1 Läsionen, Änderung und prozentuale Änderung des Gesamtvolumens von T1 hypointensen Läsionen seit Baseline und prozentuale Änderung des Gehirnvolumens seit Baseline) wurden Rank ANCOVA mit den Kovariaten Behandlung, Region und dem entsprechenden Wert bei Baseline (sofern verfügbar) verwendet.</p> <p>Sicherheit:</p> <p>Zusammenfassende Statistiken wurden für Sicherheitsvariablen verwendet und Zusammenfassungen wurden nach Behandlungsgruppe mittels der Sicherheitspopulation präsentiert.</p> <p>Nach der Implementierung von Protokoll Amendment 11 wurden alle Patienten, die zu Fingolimod 1,25 mg randomisiert waren, unter Wahrung der Verblindung auf Fingolimod 0,5 mg umgestellt. In der Analyse wurden alle Patienten gemäß ihrer initialen randomisierten Behandlungsgruppe gruppiert.</p> <p>Vergleiche der Behandlungen zwischen Fingolimod 1,25 mg und Placebo und zwischen Fingolimod 0,5 mg und Placebo werden als explorative Zielkriterien betrachtet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Keine weiteren Analysen waren im Studienprotokoll definiert. Post-hoc wurden jedoch die folgenden Subgruppenanalysen mit dem primären und wichtigen sekundären Zielkriterien durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht: weiblich, männlich - Alter: ≤ 40 Jahre, > 40 Jahre - Baseline-EDSS-Wert: <3,0, ≥3,0 - frühere MS krankheitsmodifizierende Arzneimittel: keine Vorbehandlung, Vorbehandlung - Anzahl der Gd-anreichernden T1-Läsionen bei Baseline: 0, 1-2, ≥3 - Anzahl der Schübe im letzten Jahr: 0, 1, ≥2 Schübe - Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren: 1, 2-3, >5 Schübe
-	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	<p>Fingolimod 1,25 mg a) randomisiert wurden: n= 370 b) davon behandelt: n= 370 c) primäre Analyse: n= 370 (FAS)</p> <p>Fingolimod 0,5 mg</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) randomisiert wurden: n= 358 b) davon behandelt: n= 358 c) primäre Analyse: n= 358 (FAS) Placebo a) randomisiert wurden: n=355 b) davon behandelt: n=355 c) primäre Analyse: n=355 (FAS)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Medikationsabbruch nach Randomisierung Fingolimod 1,25 mg: Widerruf der Einwilligungserklärung: n=29 Unerwünschtes Ereignis: n=41 Unbefriedigender therap. Effekt: n=16 Abnormer Laborwert: n=32 Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=15 Administrative Probleme: n=5 Protokollverletzung: n=5 Abnormes Testergebnis: n=1 Patient benötigte keine Studienmedikation: n=1 Todesfall: n=0 Fingolimod 0,5 mg: Widerruf der Einwilligungserklärung: n=19 Unerwünschtes Ereignis: n=35 Unbefriedigender therap. Effekt: n=14 Abnormer Laborwert: n=25 Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=11 Administrative Probleme: n=4 Protokollverletzung: n=6 Patient benötigte keine Studienmedikation: n=0 Abnormes Testergebnis: n=2 Todesfall: n=0 Placebo: Widerruf der Einwilligungserklärung: n=32 Unerwünschtes Ereignis: n=27 Unbefriedigender therap. Effekt: n=32 Abnormer Laborwert: n=6 Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=15 Administrative Probleme: n=5 Protokollverletzung: n=5 Abnormes Testergebnis: n=1 Patient benötigte keine Studienmedikation: n=0 Todesfall: n=0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	FPFV: 30.06.2006 LPLV: 24.06.2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endet planmäßig
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

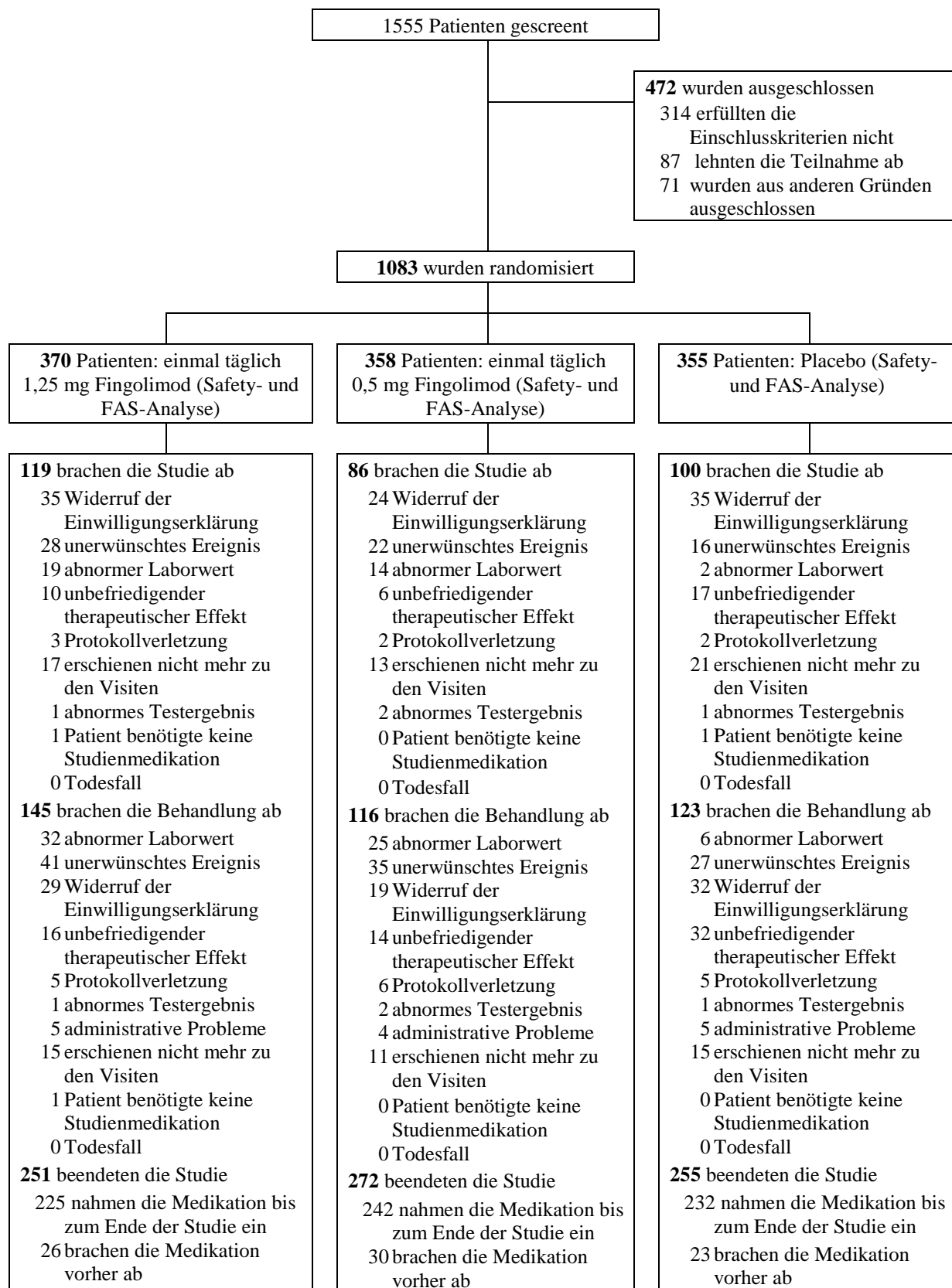


Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CONFIRM (CONSORT)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Diese 2-Jahresstudie wurde entwickelt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von BG-12 bei Patienten mit RRMS zu untersuchen und zusätzlich eine komparative Nutzen-Risiko-Analyse im Vergleich mit Glatirameracetat zu erhalten.</p> <p>Daten aus einer Phase 2 Studie konnten zeigen, dass BG-12 signifikant die Anzahl von Gd-anreichernden Läsionen im MRT nach 6 Monaten verringern konnte. Dieses Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von BG-12 unterstützte zusammen mit dem potentiellen immunomodulatorischen Effekt die Notwendigkeit einer weiteren Studie zur klinischen Wirksamkeit von BG-12 zum Management einer RRMS. Dabei wurden zwei verschiedene Dosierungen (240 mg BID und TID) im Vergleich zu Placebo und zu einer aktiven Therapie (Glatirameracetat) untersucht.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war festzustellen, ob BG-12 die jährliche Schubrate nach 2 Jahren reduzieren kann.</p> <p>Die sekundären Ziele dieser Studie waren festzustellen, ob BG-12 verglichen mit Placebo nach 2 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Gesamtanzahl neuer / neu vergrößerter T2-Läsionen in Gehirn-MRTs einer Patienten-Untergruppe reduzieren kann • die Gesamtzahl neuer hypotenser T1-Läsionen in Gehirn-MRTs einer Patienten-Untergruppe reduzieren kann • den Anteil von Patienten mit auftretenden Schüben reduzieren kann • die Behinderungsprogression verlangsamen kann, Behinderungsprogression war definiert als 1 Punkt Verschlechterung im EDSS-Wert seit Baseline für mindestens 12 Wochen, falls der Baseline EDSS-Wert $\geq 1,0$ oder eine Verschlechterung um 1,5 Punkte für mindestens 12 Wochen, falls der Baseline-EDSS = 0
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte und aktiv-kontrollierte (Glatirameracetat [GA]) Parallelgruppenstudie an Patienten mit RRMS über 24 Monate. Die Studie ist nur für den Placebo/BG-12-Vergleich doppelblind und insgesamt Beurteiler-verblindet.</p> <p>Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 in die Behandlungsarme 240 mg BG-12 bid, 240 mg BG-12 tid, Placebo und GA (20 mg Injektion sc einmal täglich).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es ist Version 4 des Prüfplans veröffentlicht, darin sind keine Änderungen nach Studienbeginn kenntlich gemacht.
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 17. Schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme und jegliche gemäß lokalem Recht benötigten Genehmigungen lagen vor. 18. Alter ≥ 18 und ≤ 55 Jahre. 19. Bestätigte RRMS-Diagnose entsprechend der McDonald-Kriterien #1-4 (Polman et al, 2005). 20. EDSS-Wert ≥ 0 und $\leq 5,0$. 21. Mindestens 1 Schub innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung mit einem vorherigen MRT-Scan mit MS-konsistenten Läsion(en) oder mit einem MRT-Scan innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung mit Gd-anreichernden Läsionen im Gehirn 22. Männliche oder weibliche Patienten im gebärfähigen Alter (einschließlich Frauen, die sich bis zu 12 Monate nicht in der Menopause befinden) müssen eine angemessene Kontrazeption anwenden (bis 30 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation). <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Primäre progressive und progressiv-schubförmige MS (definiert gemäß Lublin und Reingold, 1996). 2. Unfähigkeit den „<i>timed 25-Foot Walk</i>“, den „<i>Nine-hole Peg Test</i>“ (NHPT) mit beiden oberen Extremitäten und PASAT 3 durchzuführen. 3. Unfähigkeit Sehfunktionstests durchzuführen. 4. Malignität in der Vorgeschichte (Ausnahme: erfolgreich behandeltes Basalzellkarzinom). 5. Schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen in der Vorgeschichte oder bekannte Medikamenten-Hypersensitivität. 6. Abnorme Laborergebnisse in der Vorgeschichte, die auf eine endokrinologische, hämatologische, hepatische, immunologische, metabolische, urologische, renale und/oder andere ernsthafte Erkrankungen hindeuten, die eine Teilnahme an einer klinischen Prüfung ausschließen. 7. Klinisch bedeutsame kardiovaskuläre, pulmonale, gastrointestinale, dermatologische, psychiatrische, neurologische (außer MS) und/oder andere ernsthafte Erkrankungen in der Vorgeschichte, die eine Teilnahme an einer klinischen Prüfung ausschließen. 8. HIV-Infektion in der Vorgeschichte. 9. Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung. 10. Ein MS-Schub innerhalb von 50 Tagen vor Randomisierung und/oder Patient nicht stabil nach dem vorherigen Schub vor Randomisierung. 11. Hepatitis B und/oder Hepatitis C beim Screening. 12. Einer der folgenden abnormen Blutwerte beim Screening: <ul style="list-style-type: none"> - Alanin-Aminotransferase (ALT/SGPT), Aspartat-Aminotransferase (AST/SGOT) oder Gamma-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Glutamytransferase (GGT) mehr als zweimal so hoch wie die obere Normgrenze</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl Leukozyten < 3.500/mm³ - Anzahl Eosinophile > 0,7 x 10³/μL. <p>13. Einer der folgenden abnormen Urinwerte beim Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proteinurie (1+ oder größer) - Hämaturie ohne bekannte Ätiologie (z. B. Harnwegsinfektion, Menstruation) - Glukosurie ohne bekannte Ätiologie (z. B. vor kurzem Einnahme von Steroiden, erhöhte Serum-Glukose). <p>Behandlungen in der Vorgeschichte:</p> <p>14. Jegliche Behandlung mit</p> <ul style="list-style-type: none"> - FUMADERM® oder BG00012 (FAG-201) - Glatirameracetat (Copaxone®). <p>15. Jegliche vorherige Behandlung mit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lymphatische Bestrahlung - Cladribin - T-Zell- oder T-Zell-Rezeptor Impfung - einem monoklonalen Antikörper außer TYSABRI® (Natalizumab) (siehe Ausschlussgrund #17). <p>16. Vorherige Behandlung mit jeglichem der folgenden Medikamente innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mitoxantron - Cyclophosphamid. <p>17. Vorherige Behandlung mit jeglichem der folgenden Medikamente innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cyclosporin - Azathioprin - Methotrexat - Natalizumab (TYSABRI®) - Immunglobulin i.v. - Plasmapherese oder Zytopherese. <p>18. Vorherige Behandlung mit jeglichem der folgenden Medikamente innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interferon-alpha - Interferon-beta. <p>19. Vorherige Behandlung mit jeglichem der folgenden Medikamente innerhalb von 50 Tagen vor Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Steroide (Behandlung mit Kortikosteroiden (i.v. oder oral) einschließlich Medikamente, die über den kortikosteroidalen Signalweg wirken können (z. B. niedrig dosiertes Naltrexon)) - 4-Aminopyridin oder ähnliche Produkte. <p>20. Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat oder einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zugelassenen Therapie zu Studienzwecken innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung.</p> <p>Verschiedenes:</p> <p>21. Weibliche Patientinnen, die in Betracht ziehen, während der Studie schwanger zu werden.</p> <p>22. Schwangere oder stillende Patientinnen.</p> <p>23. Aktuelle Teilnahme an einer anderen klinischen Forschungsstudie mit einer anderen Prüfsubstanz oder Teilnahme an einer anderen Beobachtungsstudie innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung.</p> <p>24. Widerwillen oder Unfähigkeit des Patienten, die die Compliance mit dem Studienablauf beeinträchtigen könnte</p> <p>25. Jegliche andere Gründe, die nach Einschätzung des Prüfarztes und/oder Sponsors gegen einen Studieneinschluss des Patienten sprechen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde weltweit in 28 Ländern in 200 Zentren durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: Die Patienten erhielten 240 mg BG-12 (2 Kapseln mit jeweils 120 mg) zweimal am Tag (bid) und 2 Placebo-Kapseln einmal am Tag</p> <p>Gruppe 2: Die Patienten erhielten 240 mg BG-12 (2 Kapseln mit jeweils 120 mg) dreimal am Tag (tid)</p> <p>Gruppe 3: Die Patienten erhielten 2 Placebo-Kapseln dreimal am Tag.</p> <p>Gruppe 4: Die Patienten erhielten 20 mg GA, subkutan einmal täglich.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Das primäre Ziel der Studie war festzustellen, ob BG-12 die jährliche Schubrate nach 2 Jahren reduzieren kann.</p> <p>Die sekundären Ziele dieser Studie waren festzustellen, ob BG-12 verglichen mit Placebo nach 2 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Gesamtanzahl neuer / neu vergrößerter T2-Läsionen in Gehirn-MRTs einer Patienten-Untergruppe reduzieren kann • die Gesamtzahl neuer hypointenser T1-Läsionen in Gehirn-MRTs eine Patienten-Untergruppe reduzieren kann • den Anteil von Patienten mit auftretenden Schüben reduzieren kann • die Behinderungsprogression verlangsamen kann, Behinderungsprogression war definiert als 1 Punkt Verschlechterung im EDSS-Wert seit Baseline für mindestens 12 Wochen, falls der Baseline EDSS-Wert $\geq 1,0$ oder eine Verschlechterung um 1,5 Punkte für mindestens 12 Wochen, falls der Baseline-EDSS = 0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn veröffentlicht.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 308 Patienten pro Gruppe würde bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 eine Power von ungefähr 84 % ergeben, um eine 25 %-ige Reduktion der 2-jährigen Schubrate bei der Annahme einer jährlichen Schubrate von 0,61 in der Placebo-Gruppe nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden weder Zwischenanalysen durchgeführt, noch wurde die Studie vorzeitig abgebrochen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einer 1:1:1:1 Ratio in die 4 Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IVRS Systems. Zum Zeitpunkt der Randomisierung ordnete das IVRS System dem Patienten eine 6-stellige Nummer zu, die im gesamten CRF verwendet wurde. Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen werden, wurden nicht ersetzt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral. Nur im Fall eines medizinischen Notfalls hatte das Personal Zugriff auf die Behandlungscodes.
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?	Patienten, die die Ein-/Ausschlusskriterien erfüllten, wurden mit Hilfe eines zentralen IVRS Systems randomisiert.
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	Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Personal am Zentrum, Beurteiler), waren zwischen Randomisierung bis Ende der Studie für die Gruppen 1, 2 und 3 verblindet. Beurteiler (untersuchende Neurologen) waren bezüglich aller 4 Gruppen verblindet. Nur im Fall eines medizinischen Notfalls hatte das Personal Zugriff auf die Behandlungscodes.

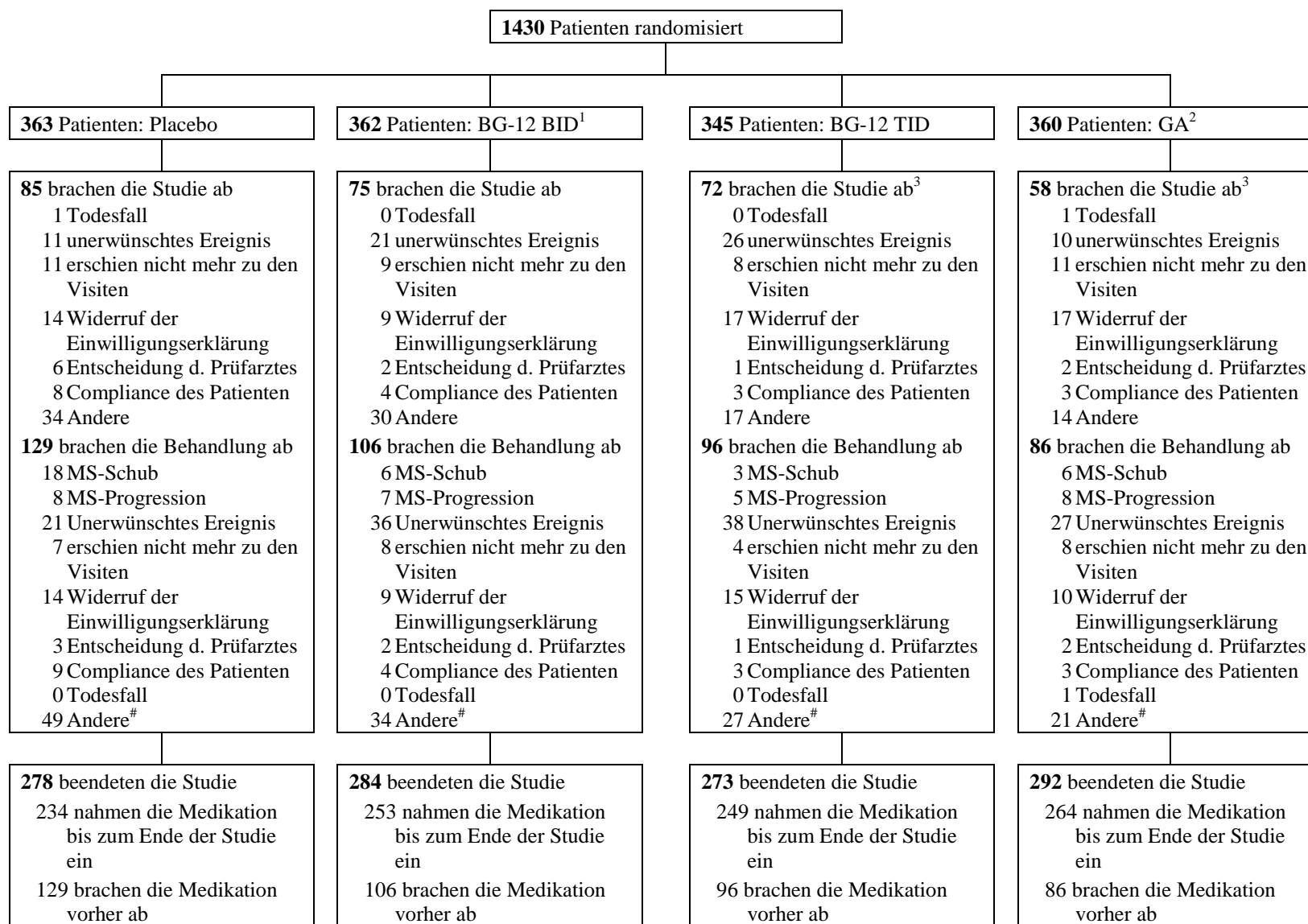
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	<p>Um eine Entblindung des untersuchenden Personals auszuschließen, wurde unterschiedliches Personal zur Behandlung und für die Wirksamkeitsuntersuchungen eingesetzt.</p> <p>Zusätzlich durften die Patienten innerhalb der 4 Stunden vor ihrem Termin keine Studienmedikation einnehmen, um Medikations-induzierte Symptome zu vermeiden. So sollte verhindert werden, dass eine Entblindung des Personals während der Untersuchungen erfolgen konnte.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>BG-12 und das Placebo waren identisch verpackt, die Kapseln waren von identischem Aussehen (Größe, Form, Farbe) und Geschmack.</p> <p>GA wurde open-label als Injektion verabreicht.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Eine sequentielle (geschlossene) Testmethode wurde benützt, um die Gesamtrate des Typ-1-Fehlers auf Grund von multiplen Vergleichen zu kontrollieren.</p> <p>Die primären und sekundären Endpunkte wurden in der <i>intention-to-treat</i> (ITT) Population (alle randomisierten Patienten, die eine Studienbehandlung erhielten) und in der MRT-Kohorte (Patienten der ITT Population, von denen MRT-Daten nach Baseline verfügbar waren) mit einem zweiseitigen statistischen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 analysiert.</p> <p>Die jährliche Schubrate (Gesamtzahl an Schüben geteilt durch die Patientenjahre in der Studie, ausgenommen die Daten von Patienten, nachdem diese zu alternativen MS-Medikationen wechselten) wurde mit einem negativ binomialen Regressionsmodell adjustiert für den EDSS-Wert bei Baseline, Alter, Region (die Regionen wurden nicht nur auf der Basis von geographischen Gesichtspunkten definiert, sondern auch auf Basis des Gesundheitssystems und den Zugangsmöglichkeiten zu medizinischen Versorgungsleistungen in jedem Land) und Anzahl an Schüben in den 12 Monaten vor Studieneinschluss. Vier Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt.</p> <p>Eine negativ binomiale Regression wurde für die Analyse der Gesamtzahl von neuen oder vergrößerten hyperintensiven Läsionen auf T2-gewichteten Bildern und der Gesamtzahl von neuen hypointensen Läsionen auf T1-gewichteten Bildern nach 2 Jahren verwendet. Ein Cox proportional-Hazard-Modell wurde für die Analyse des Anteils an Patienten mit einem Schub und die Zeit bis zur Behinderungsprogression verwendet. Die Modelle wurden - soweit anwendbar - für die Region, EDSS-Wert, Alter, Schubrate und Volumen der Läsionen adjustiert.</p> <p>Im Allgemeinen basierten alle Analysen der primären und sekundären Endpunkte auf allen beobachteten Daten, bevor Patienten zu alternativen MS-Medikationen wechselten. Bei den Analysen von MRT-bezogenen Endpunkten wurden fehlende Daten unter der Annahme einer konstanten Entwicklung imputiert. Die Studie wurde nicht entwickelt, um die Überlegenheit oder die Nichtunterlegenheit von BG-12 gegenüber Glatirameracetat zu testen. Die Sicherheit wurde</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		anhand von deskriptiven Statistiken für die Sicherheitspopulation (alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhielten) analysiert, davon ausgenommen wurden die Daten von Patienten, nachdem diese zu alternativen MS-Medikationen wechselten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Gemäß Protokoll sollten Subgruppenanalysen für die primären und sekundären klinischen Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt werden. Die folgenden Subgruppen wurden vorab definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EDSS-Wert bei Baseline: $\leq 2,0$ und $> 2,0$ - Alter bei Baseline: < 40 und ≥ 40 - Geschlecht - Regionen - Gewicht bei Baseline nach Quartilen - Anzahl an Schüben innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss: ≤ 1 und ≥ 2 - McDonald-Kriterien bei Baseline: 1 versus 2, 3 und 4 - Vorherige MS-Behandlung: ja und nein - MRT-Kohorte: ja und nein - Gd-Läsionen bei Baseline: vorhanden oder nicht vorhanden – nur für die MRT-Kohorte - T2-Volumen bei Baseline: über und unter Median – nur für die MRT-Kohorte <p>Zusätzlich sollen die Subgruppenanalysen für die sekundären MRT-Endpunkte mit denselben Subgruppen durchgeführt werden.</p> <p>In der vorliegenden Publikation sind keine Subgruppenanalysen aufgeführt.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Placebo</p> <p>a) randomisiert wurden: n=363 b) davon behandelt: n=363 c) primäre Analyse: n=363 (ITT)</p> <p>BG-12 BID</p> <p>a) randomisiert wurden: n= 362 b) davon behandelt: n= 359 c) primäre Analyse: n= 359 (ITT)</p> <p>BG-12 TID</p> <p>a) randomisiert wurden: n= 345 b) davon behandelt: n= 345 c) primäre Analyse: n= 345 (ITT)</p> <p>GA</p> <p>a) randomisiert wurden: n= 360</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		b) davon behandelt: n= 350 c) primäre Analyse: n= 350 (ITT)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Medikationsabbruch nach Randomisierung</p> <p>Placebo</p> <p>MS-Schub: n=18</p> <p>MS-Progression: n=8</p> <p>Unerwünschtes Ereignis: n=21</p> <p>Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=7</p> <p>Widerruf der Einwilligungserklärung: n=14</p> <p>Entscheidung des Prüfarztes: n=3</p> <p>Compliance des Patienten: n=9</p> <p>Todesfall: n=0</p> <p>Andere[#]: n=49</p> <p>BG-12 BID</p> <p>MS-Schub: n=6</p> <p>MS-Progression: n=7</p> <p>Unerwünschtes Ereignis: n=36</p> <p>Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=8</p> <p>Widerruf der Einwilligungserklärung: n=9</p> <p>Entscheidung des Prüfarztes: n=2</p> <p>Compliance des Patienten: n=4</p> <p>Todesfall: n=0</p> <p>Andere[#]: n=34</p> <p>BG-12 TID</p> <p>MS-Schub: n=3</p> <p>MS-Progression: n=5</p> <p>Unerwünschtes Ereignis: n=38</p> <p>Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=4</p> <p>Widerruf der Einwilligungserklärung: n=15</p> <p>Entscheidung des Prüfarztes: n=1</p> <p>Compliance des Patienten: n=3</p> <p>Todesfall: n=0</p> <p>Andere[#]: n=27</p> <p>GA</p> <p>MS-Schub: n=6</p> <p>MS-Progression: n=8</p> <p>Unerwünschtes Ereignis: n=27</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=8 Widerruf der Einwilligungserklärung: n=10 Entscheidung des Prüfarztes: n=2 Compliance des Patienten: n=3 Todesfall: n=1 Andere [#] : n=21 [#] : einschließlich persönliche Gründe oder Entscheidungen, Umzug, Schwangerschaftswunsch, aktuelle Schwangerschaft, unbefriedigender therapeutischer Effekt, im Protokoll definierte Schubkriterien für eine alternative MS-Medikation trafen zu
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start: Juni 2007 Ende: August 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



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

¹: zwei Patienten widerriefen die Einwilligungserklärung und ein Patient wurde durch den Prüfarzt wegen eines abnormen EKG-Befunds zurückgezogen

²: acht Patienten widerriefen die Einwilligungserklärung, nachdem sie erfuhren, dass sie in die offene Behandlung mit GA randomisiert wurden, und zwei Patienten widerriefen die Einwilligungserklärung aus nicht angegebenen Gründen

³: ein Patient beendete die Medikationseinnahme, beendete aber nicht die Studie

[#]: einschließlich persönliche Gründe oder Entscheidungen, Umzug, Schwangerschaftswunsch, aktuelle Schwangerschaft, unbefriedigender therapeutischer Effekt, im Protokoll definierte Schubkriterien für eine alternative MS-Medikation trafen zu

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2301E1 (STROBE-Statement)

Item	Thema	Studieninformation
1	Titel und Abstract	<p>a) Extension der 24-monatigen, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von CFTY720 1,25 mg und 0,5 mg oral einmal täglich gegenüber Placebo in Patienten mit schubförmig-remittierender Multiplen Sklerose</p> <p>b) Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, höchstwahrscheinlich Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch entzündliche (Zerstörung des Myelins) und degenerative (Verlust von Nervenfasern) Eigenschaften gekennzeichnet ist. Studienziel und Endpunkte: Die Extensionsstudie wurde durchgeführt, um Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Fingolimod in der Langzeitbehandlung von Patienten mit RRMS zu untersuchen. Patienten: Die Extensionsstudie schloss Patienten ein, die die Hauptstudie beendet und die ihre Einwilligung zur Extensionsstudie gegeben haben. Ergebnisse: Zwischen Februar 2008 und Juni 2011 wurden in 138 Studienzentren in 22 Ländern insgesamt 920 Patienten in die Studien eingeschlossen. Alle Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Prüfmedikation und wurden analysiert. Die kontinuierliche Behandlung mit CFTY720 über einen Zeitraum von bis zu über 4 Jahren zeigte eine anhaltende Wirksamkeit im Vergleich zu Patienten, die 24 Monate mit Placebo behandelt wurden gefolgt von einer Behandlung von bis zu über 2 Jahren mit CFTY720. Die Behandlung mit CFTY720 war gut verträglich und die meisten Patienten (> 80 %) beendeten in der Extensionsstudie mindestens 42 Monate Behandlung mit CFTY720. Einschränkungen: Studie mit zwei Fingolimod-Behandlungsarmen (0,5 mg und 1,25 mg) ohne Kontrollgruppe Schlussfolgerungen: Die Behandlung mit CFTY720 wurde gut vertragen und zeigte eine lang anhaltende Wirksamkeit. Die Ergebnisse dieser Studie stimmten mit den bisherigen klinischen Prüfungen überein und ließen keine zusätzlichen Risiken für die Sicherheit der Langzeit-Behandlung mit CFTY720 erkennen.</p>
-	Einleitung	
2	Hintergrund/Rationale	<p>Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, höchstwahrscheinlich Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch entzündliche (Zerstörung des Myelins) und degenerative (Verlust von Nervenfasern) Eigenschaften gekennzeichnet ist. Bei den meisten Patienten führt MS auf Grund der neurologischen Einschränkungen zu einer Erwerbsunfähigkeit. Das häufigste klinische Erscheinungsbild ist geprägt von wiederkehrenden akuten Schüben mit neurologischen Funktionsausfällen, die sich nachfolgend vollständig oder teilweise zurückbilden (schubförmig-remittierende MS oder RRMS). Zwischen den Schüben sind die Patienten neurologisch und symptomatisch stabil. Um CFTY720 weltweit zur klinischen Nutzung verfügbar zu machen, untersuchte die Studie CFTY720D2301 die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von CFTY720 1,25 mg und CFTY720 0,5 mg im Vergleich zu Placebo. Die Studie zeigte einen</p>

		<p>vorteilhaften Effekt von CFTY720 bei beiden Dosierungen im Hinblick auf eine Reduzierung der Anzahl der Schübe und der Anzahl neuer Gehirnläsionen im Vergleich zu Placebo. Patienten, die die 24-monatige Behandlung in der Hauptstudie beendet hatten, konnten in die optionale Extensionsphase eintreten, in der alle Patienten CFTY720 in oraler Form erhielten.</p> <p>Rationale: Die Extensionsstudie bestand aus zwei Phasen: (1) Dosis-verblindete Phase und (2) offene Phase. Während der Dosis-verblindeten Phase wurden doppelblind für beide Dosierungen (Fingolimod 0,5 mg und Fingolimod 1,25 mg) Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit in der Langzeit gesammelt. Diese Informationen brachten über die Hauptstudie hinaus wichtige Erkenntnisse zur Langzeitbehandlung von MS Patienten mit Fingolimod.</p>
3	Zielsetzungen	Die Extensionsstudie wurde durchgeführt, um Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Fingolimod in der Langzeitbehandlung von Patienten mit RRMS zu untersuchen.
-	Methoden	
4	Studiendesign	<p>Diese Studie war eine Extension der Hauptstudie CFTY720D2301. Die Hauptstudie war eine 24-monatige, doppelblinde, randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von 2 Dosierungen von CFTY720 (1,25 und 0,5 mg/Tag) mit Placebo in Patienten mit RRMS. Allen Patienten, die die Hauptstudie beendeten, wurde unabhängig der Behandlungszuordnung in der Hauptstudie eine weitergehende Behandlung mit CFTY720 in der Extensionsstudie angeboten. Patienten, die die Hauptstudie beendeten, aber die Studienmedikation vor Monat 24 unterbrachen, waren teilnahmeberechtigt für die Extensionsstudie, vorausgesetzt dass sie alle Einschlusskriterien und keine Ausschlusskriterien erfüllten; Patienten, die die Hauptstudie abbrachen, waren nicht teilnahmeberechtigt für die Extensionsstudie.</p> <p>Die Extensionsstudie bestand aus 2 Behandlungsphasen: (1) Dosis-verblindete Phase und (2) offene Phase. In der Dosis-verblindeten Phase wurden die Patienten ab Visite 14 entweder mit CFTY720 1,25 mg oder 0,5 mg/Tag behandelt. Die Patienten behielten entweder die Behandlung mit CFTY720 der Hauptstudie bei oder wurden in der Placebo-Gruppe im Verhältnis 1:1 zu einer aktiven Behandlung (1,25 oder 0,5 mg/Tag CFTY720) neu randomisiert. Auf Beschluss von Novartis wurde in Zusammenhang mit einer unabhängigen Empfehlung des DSMB der CFTY720 1,25 mg Behandlungsarm in allen Studien im CFTY720 klinischen MS Entwicklungsprogramms abgebrochen. In Rahmen dessen gab es für das Protokoll der Extensionsstudie ein Amendment und alle Patienten erhielten in der offenen Studienphase CFTY720 0,5 mg/Tag. Die Extensionsstudie wurde fortgesetzt, bis die Studie CFTY720D2399 zum Einschluss von Patienten verfügbar war.</p>
5	Rahmen	<p>138 Studienzentren in 22 Ländern</p> <p>FPFV (Extensionsstudie): 28.02.2008</p> <p>LPLV (Extensionsstudie): 14.06.2011</p> <p>ClinicalTrials.gov: NCT00662649</p>
6	Studienteilnehmer	Die Population der Extensionsstudie bestand aus allen Patienten, die die 24-monatige Hauptstudie beendet haben (mit oder ohne 24 Monate Studienbehandlung). Alle Patienten, die in der Extensionsstudie eingeschlossen wurden, mussten alle

		<p>Einschlusskriterien erfüllen. Patienten, die die Hauptstudie abgebrochen hatten, konnten an der Extensionsstudie teilnehmen, wenn sie die Einschlusskriterien erfüllten. Bei allen Patienten, die die Studienmedikation permanent oder vorzeitig abgebrochen hatten, wurde die Teilnahmeberechtigung für die Extensionsstudie basierend auf allen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <p>23. Patienten sollten die 24-monatige Hauptstudie beendet haben</p> <p>24. Schriftliche Zustimmung lag vor Teilnahme an der Extensionsstudie vor</p> <p>25. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest haben und gleichzeitig zwei effektive Arten der Kontrazeption anwenden</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>35. Vorzeitiger Abbruch der Studienmedikation während der Hauptstudie aufgrund irgendeines der folgenden Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein unerwünschtes Ereignis (UE), schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) oder ein abnormer Laborwert (außer Schwangerschaft) - Zustände, die zu einem permanenten Abbruch der Studienmedikation führten (z. B. Makulaödem, erhöhte Leberwerte mehr als fünfmal so hoch wie die obere Normgrenze, Lungenfunktionstests (PFTs) unter 60% der Werte bei Baseline der Hauptstudie) <p>36. Chronische Erkrankung des Immunsystems außer MS, die einer immunsuppressiven Behandlung bedarf</p> <p>37. Malignität aktuell oder in der Vorgeschichte</p> <p>38. Bekannte Diagnose eines Diabetes mellitus oder ein für Diabetes verdächtiger Blut-Glukosewert</p> <p>39. Makulaödem während der Hauptstudie</p> <p>40. Aktive systemische bakterielle, virale oder fungale Infektion, Diagnose einer AIDS-, Hepatitis B oder C Infektion, positiver HIV-Antikörper-, Hepatitis-B-Oberflächenantigen- oder Hepatitis-C-Antikörpertest</p> <p>41. Vorherige Behandlung mit Cladribin, Cyclophosphamid oder Mitoxantron</p> <p>42. Behandlung mit Immunglobulinen und/oder monoklonalen Antikörpern (einschließlich Natalizumab) innerhalb von 3 Monaten vor Einschluss in die Extensionsstudie</p> <p>43. Jeglicher vom behandelnden Arzt als medizinisch instabil beurteilter Zustand, der die Fähigkeit des Patienten zur Kooperation und Compliance mit dem Studienablauf beeinträchtigen könnte</p> <p>44. Irgendeine der folgenden kardiovaskulären Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Einschluss in die Extensionsstudie oder aktuell instabile ischämische Herzerkrankung - Herzversagen (Grad III nach NYHA) oder sonstige schwere Herzerkrankung - Arrhythmie, die aktuell mit Antiarrhythmika der Klasse III
--	--	---

		<p>(z. B. Amiodaron, Bretylium, Sotalol, Ibutilid, Azimilid, Dofetilid) behandelt werden muss</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktueller oder früherer AV-Block Grad III - Bestätigtes Sick-Sinus-Syndrom oder sinoarterialer Herzblock - Angina Pectoris infolge von Koronarspasmus oder Raynaud-Syndrom <p>45. Irgendeine der folgenden pulmonalen Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwere Atemwegserkrankung oder pulmonale Fibrose (diagnostiziert während der Hauptstudie) - Tuberkulose in der Vorgeschichte - Hinweise auf eine aktive pulmonale Erkrankung in der Hauptstudie <p>46. Bekannter Alkoholmissbrauch und chronische Lebererkrankung in der Vorgeschichte</p> <p>47. Teilnahme an irgendeiner klinischen Forschungsstudie mit einer anderen Prüfsubstanz oder Therapie</p> <p>48. Stillende Frauen</p>
7	Variablen	<p>Unerwünschte Ereignisse zur kardialen Sicherheit:</p> <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>Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“
8*	Datenquellen/Messmethoden	<p>Die folgenden Kriterien wurden erfasst:</p> <p>Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsschübe - MRT-Daten - EDSS-Wert - MSFC-Wert <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erfassung von allen unerwünschten Ereignissen (UEs) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUEs) - Überwachung der ersten Medikationsgabe - Laboruntersuchungen (Hämatologie, Blutchemie, Urinanalyse) - Vitalzeichen - Untersuchungen von Lunge, Augen, Haut - EKG
9	Bias	<p>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 UEs nicht berücksichtigt.</p>
10	Studiengröße	<p>Die Studiengröße basierte auf der Anzahl von verfügbaren Patienten, die nach der Hauptstudie in die Extensionsstudie</p>

		eingeschlossen wurden, statt auf formalen statistischen Berechnungen zur Power.
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 9.1 für Windows bis auf die Analyse der Gesamt-ARR der Vergleiche zwischen den Gruppen mit SAS Version 9.2.</p> <p>Inzidenzen von UE wurden nach MedDRA-SOC und Preferred Term berichtet. Für kontinuierliche Variablen wurden deskriptive Statistiken (Anzahl gültiger/fehlender Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median, Maximum) berichtet.</p> <p>b) Subgruppen und Interaktionen wurden nicht analysiert.</p> <p>c) Fehlende Werte wurden 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) 920 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen 920 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Prüfmedikation (Safety-Set) 773 Patienten (84,0 %) beendeten die Studie wie geplant 147 Patienten (16,0 %) brachen die Studie vorzeitig ab</p> <p>b) Abbruchgründe waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abnorme Laborwerte: 26 (2,8 %) - Abnorme Testergebnisse: 8 (0,9 %) - Administrative Probleme: 1 (0,1 %) - Unerwünschte Ereignisse: 31 (3,4 %) - Nicht mehr zu den Visiten erschienen: 4 (0,4 %) - Protokollverletzungen: 2 (0,2 %) - Widerruf der Einwilligungserklärung: 66 (7,2 %) - Patient benötigt keine Studienmedikation: 1 (0,1 %) - Unbefriedigender therapeutischer Effekt: 8 (0,9 %) <p>c) Flussdiagramm: nicht relevant</p>
14*	Deskriptive Daten	<p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> weiblich: 651 (70,8 %) männlich: 269 (29,2%) <p>Alter (Jahre): MW ± SD: 37,0 (8,7)</p> <p>Altersgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> 18 – 30 Jahre: 233 (25,3 %) 31 – 40 Jahre: 341 (37,1 %) 41 – 55 Jahre: 345 (37,5 %) 56 – 65 Jahre: 0
15*	Ergebnisdaten	<ul style="list-style-type: none"> - Die aufgetretenen UEs waren in der Extensionsstudie konsistent mit denen von der Placebo-kontrollierten 2-jährigen Hauptstudie. Es wurden keine neuen UEs identifiziert, die mit einer Langzeitbehandlung mit CFTY720 in Zusammenhang standen. Es gab keine erhöhte Inzidenz von UEs bei Infektionen, Dyspnoe, erhöhten Leberwerten oder malignen

		<p>Erkrankungen bei der Langzeitbehandlung mit CFTY720. Einige Ereignisse traten bei der Langzeitbehandlung weniger häufig auf.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die UEs waren zwischen den Gruppen mit der kontinuierlichen Behandlung und der Gruppen mit dem Behandlungswechsel vergleichbar (bis auf die Ereignisse, die mit der initialen Einnahme von CFTY720 in Zusammenhang stehen einschließlich der vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz). - Es gab keine anderen, unvorhergesehenen Sicherheitsbedenken bei Patienten, die die Behandlung von Placebo zu CFTY720 wechselten. <p>Die häufigsten unerwünschten Ereignisse:</p> <p>Gruppe 1: CFTY720 1,25 mg Gruppe 2: CFTY720 0,5 mg Gruppe 3: Placebo-CFTY720 1,25 mg Gruppe 4: Placebo-CFTY720 0,5 mg</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>n (%)</th> <th>Gruppe1</th> <th>Gruppe 2</th> <th>Gruppe 3</th> <th>Gruppe 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nasopharyngitis</td> <td>82 (28,4)</td> <td>84 (25,4)</td> <td>39 (20,9)</td> <td>44 (28,4)</td> </tr> <tr> <td>Lymphopenie</td> <td>52 (18,0)</td> <td>52 (15,7)</td> <td>19 (13,1)</td> <td>17 (11,0)</td> </tr> <tr> <td>Infektionen der oberen Atemwege</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>39 (13,5)</td> <td>58 (17,5)</td> <td>23 (15,9)</td> <td>24 (15,5)</td> </tr> <tr> <td>Influenza</td> <td>30 (10,4)</td> <td>33 (10,0)</td> <td>9 (6,2)</td> <td>12 (7,7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>n (%)</th> <th>Gruppe1</th> <th>Gruppe 2</th> <th>Gruppe 3</th> <th>Gruppe 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Insgesamt</td> <td>31 (10,7)</td> <td>31 (9,4)</td> <td>17 (11,7)</td> <td>11 (7,1)</td> </tr> <tr> <td>Lymphopenie</td> <td>7 (2,4)</td> <td>2 (0,6)</td> <td>3 (2,1)</td> <td>3 (1,9)</td> </tr> <tr> <td>Nasopharyngitis</td> <td>3 (1,0)</td> <td>4 (1,2)</td> <td>4 (2,8)</td> <td>2 (1,3)</td> </tr> <tr> <td>Reduzierte Lymphozytenzahl</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>2 (0,7)</td> <td>2 (0,6)</td> <td>2 (1,4)</td> <td>1 (0,6)</td> </tr> <tr> <td>Erhöhte ALT</td> <td>1 (0,3)</td> <td>2 (0,6)</td> <td>2 (1,4)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>In der Extensionsstudie traten keine Todesfälle auf.</p>	n (%)	Gruppe1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Nasopharyngitis	82 (28,4)	84 (25,4)	39 (20,9)	44 (28,4)	Lymphopenie	52 (18,0)	52 (15,7)	19 (13,1)	17 (11,0)	Infektionen der oberen Atemwege						39 (13,5)	58 (17,5)	23 (15,9)	24 (15,5)	Influenza	30 (10,4)	33 (10,0)	9 (6,2)	12 (7,7)	n (%)	Gruppe1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Insgesamt	31 (10,7)	31 (9,4)	17 (11,7)	11 (7,1)	Lymphopenie	7 (2,4)	2 (0,6)	3 (2,1)	3 (1,9)	Nasopharyngitis	3 (1,0)	4 (1,2)	4 (2,8)	2 (1,3)	Reduzierte Lymphozytenzahl						2 (0,7)	2 (0,6)	2 (1,4)	1 (0,6)	Erhöhte ALT	1 (0,3)	2 (0,6)	2 (1,4)	0
n (%)	Gruppe1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4																																																															
Nasopharyngitis	82 (28,4)	84 (25,4)	39 (20,9)	44 (28,4)																																																															
Lymphopenie	52 (18,0)	52 (15,7)	19 (13,1)	17 (11,0)																																																															
Infektionen der oberen Atemwege																																																																			
	39 (13,5)	58 (17,5)	23 (15,9)	24 (15,5)																																																															
Influenza	30 (10,4)	33 (10,0)	9 (6,2)	12 (7,7)																																																															
n (%)	Gruppe1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4																																																															
Insgesamt	31 (10,7)	31 (9,4)	17 (11,7)	11 (7,1)																																																															
Lymphopenie	7 (2,4)	2 (0,6)	3 (2,1)	3 (1,9)																																																															
Nasopharyngitis	3 (1,0)	4 (1,2)	4 (2,8)	2 (1,3)																																																															
Reduzierte Lymphozytenzahl																																																																			
	2 (0,7)	2 (0,6)	2 (1,4)	1 (0,6)																																																															
Erhöhte ALT	1 (0,3)	2 (0,6)	2 (1,4)	0																																																															
16	Hauptergebnisse	<p>a)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Einnahme von CFTY720 über einen Zeitraum von bis zu über 4 Jahren zeigte eine anhaltende Wirksamkeit im Vergleich zu Patienten, die 24 Monate mit Placebo behandelt wurden gefolgt von einer Behandlung von bis zu 2 Jahren oder mehr mit CFTY720. Die kontinuierliche Behandlung mit CFTY720 1,25 mg und CFTY720 0,5 mg wies eine Gesamt-ARR von 0,16 bzw. 0,19 auf im Vergleich zu einer Gesamt-ARR von 0,36 für die Behandlungsgruppe mit dem Wechsel von Placebo zu CFTY720. Dies entspricht einer Reduktion von 54% bzw. 48% in der jährlichen Schubrate für die Behandlung mit CFTY720 1,25 mg bzw. CFTY720 0,5 mg gegenüber der Behandlung mit Placebo-CFTY720 ($p < 0,001$ für beide Vergleiche). - Die MRT-Daten zu Entzündungsaktivität, Krankheitsbehinderung und Änderung des Gehirnvolumens lassen vermuten, dass die Wirksamkeit der 24 monatigen Hauptstudie in der Extensionsstudie anhaltend oder sogar verbessert war - Die Daten von Patienten, die nach 2 Jahren Behandlung mit Placebo zur Behandlung mit CFTY720 wechselten, bestätigten die Ergebnisse der Hauptstudie. Alle untersuchten 																																																																	

		<p>Wirksamkeitsvariablen zeigten einen unmittelbaren Effekt von CFTY720. Patienten, die in der Hauptstudie mit Placebo behandelt wurden, zeigten eine relative Reduktion der jährlichen Schubrate von 45% (Verhältnis jährliche Schubrate 0,55, 95% Konfidenzintervall 0,39-0,77, $p < 0,001$) nach dem Wechsel zu CFTY720 1,25 mg bzw. von 55% (0,45, 95% Konfidenzintervall 0,39-0,77, $p < 0,001$) nach dem Wechsel zu CFTY720 0,5 mg.</p> <p>- In Übereinstimmung mit den bisherigen klinischen Erfahrungen kam es bei Patienten nach dem Behandlungswechsel von Placebo zu CFTY720 zu einem leichten Anstieg des mittleren Blutdrucks und einem Effekt auf die AV-Überleitung. Die Mehrzahl dieser Ereignisse kamen bei Dosis-Erstgabe vor, waren asymptomatisch und innerhalb 24 Stunden verschwunden. Bei der kontinuierlichen Behandlung mit CFTY720 kam es zu keinem weiteren Anstieg des mittleren Blutdrucks.</p> <p>b) keine Angaben</p> <p>c) keine Angaben</p>
17	Weitere Auswertungen	Es wurde eine supportive Analyse mit einer Imputation fehlender Daten für die Analyse der jährlichen Schubrate für die Behandlung mit CFTY720 1,25 mg bzw. FTYA720 0,5 mg gegenüber der Behandlung mit Placebo-CFTY720 durchgeführt (siehe auch Abschnitt 16 a)). Diese Analyse lieferte sehr ähnliche Ergebnisse.
	Diskussion	
18	Hauptergebnisse	Die Behandlung mit CFTY720 war gut verträglich und die meisten Patienten (> 80 %) beendeten in der Extensionsstudie mindestens 42 Monate Behandlung mit CFTY720. Die Ergebnisse der Extensionsstudie stimmten mit den bisherigen klinischen Erfahrungen überein und lassen keine zusätzlichen Risiken für die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit CFTY720 erkennen.
19	Einschränkungen	Bei der Extensionsstudie handelte es sich um eine zweiarmige Studie ohne Kontrollgruppe.
20	Interpretation	Die Extensionsstudie erweitert das Wissen zum bereits bekannten kurzfristigen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von CFTY720 in Hinblick auf die Langzeitbehandlung mit CFTY720. Die Extensionsstudie zeigte eine anhaltende Wirksamkeit der Behandlung mit CFTY720 über einen Zeitraum von bis zu über 4 Jahren. Die Extensionsstudie lässt keine zusätzlichen Risiken für die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit CFTY720 erkennen.
21	Übertragbarkeit	Die Studienpatienten dieser Extensionsstudie bilden grundsätzlich die Population der Patienten mit RRMS ab. Die Patienten wurden mit Fingolimod in der zugelassenen Dosierung unter Praxisbedingungen behandelt. Die Ergebnisse der Extensionsstudie sind somit prinzipiell uneingeschränkt auf den Versorgungsalltag übertragbar.
	Weitere Informationen	
22	Finanzierung	Sponsor: Novartis

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2302E1 (STROBE-Statement)

Item	Thema	Studieninformation
1	Titel und Abstract	<p>a) Extension der 12-monatigen, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, aktiv-kontrollierten Parallelgruppen-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von 0,5 mg und 1,25 mg Fingolimod (CFTY720) oral einmal täglich im Vergleich zu Interferon β-1a (Avonex®) intramuskulär einmal wöchentlich bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multiplen Sklerose</p> <p>b) Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste Ursache neurologischer Behinderung bei jungen Erwachsenen und die wichtigste demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Es handelt sich um eine chronische, höchstwahrscheinlich Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch entzündliche (Zerstörung des Myelins) und degenerative (Verlust von Nervenfasern) Eigenschaften gekennzeichnet ist.</p> <p>Studienziel und Endpunkte: Die Extensionsstudie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitbehandlung von Patienten mit RRMS mit Fingolimod zu untersuchen. Außerdem wurden Sicherheit und Wirksamkeit der Umstellung von einer Behandlung mit Interferon β-1a in der Hauptphase zu einer Fingolimod-Behandlung in der Extensionsphase untersucht.</p> <p>Patienten: Die Extensionsstudie schloss Patienten ein, die die Hauptstudie beendet und die ihre Einwilligung zur Extensionsstudie gegeben hatten.</p> <p>Ergebnisse: Zwischen Juli 2007 und Juli 2011 wurden in 35 Studienzentren in den USA 1030 Patienten in die Studie eingeschlossen, 1027 davon erhielten mindestens eine Dosis der Prüfmedikation und wurden analysiert. Die kontinuierliche Behandlung mit CFTY720 zeigte eine anhaltende Wirksamkeit in der Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR) im Vergleich zu Patienten, die 12 Monate eine IFN β-1a Behandlung gefolgt von einer CFTY720-Behandlung erhielten. Insgesamt war die Behandlung mit CFTY720 gut verträglich und die meisten Patienten (75,2 %) beendeten die Extensionsstudie nach 24 Monaten Behandlung.</p> <p>Einschränkungen: Studie mit zwei Fingolimod-Behandlungsarmen (0,5 mg und 1,25 mg) ohne Kontrollgruppe</p> <p>Schlussfolgerungen: CFTY720 wurde gut vertragen und zeigte eine lang anhaltende Wirksamkeit. Die Ergebnisse der Extensionsstudie stimmten mit den bisherigen klinischen Erfahrungen überein und ließen keine zusätzlichen Risiken für die Sicherheit der Behandlung mit CFTY720 erkennen. Der Wechsel der Therapie von IFN β-1a zur CFTY720-Behandlung nach 12 Monaten war sicher und zeigte keine unerwarteten unerwünschten Ereignisse oder Sicherheitsbedenken. CFTY720 mit einer 0,5 mg Dosierung zeigte ein bevorzugteres Sicherheitsprofil als die Dosierung mit 1,25 mg.</p>
-	Einleitung	
2	Hintergrund/Rationale	<p>Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste Ursache neurologischer Behinderung bei jungen Erwachsenen und die wichtigste demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Es handelt sich um eine chronische,</p>

		<p>höchstwahrscheinlich Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch entzündliche (Zerstörung des Myelins) und degenerative (Verlust von Nervenfasern) Eigenschaften gekennzeichnet ist. In den meisten Patienten führt MS auf Grund der neurologischen Einschränkungen zu einer Erwerbsunfähigkeit. Das häufigste klinische Erscheinungsbild ist geprägt von wiederkehrenden akuten Schüben mit neurologischen Funktionsausfällen, die sich nachfolgend vollständig oder teilweise zurückbilden (schubförmig-remittierende MS oder RRMS). Zwischen den Schüben sind die Patienten neurologisch und symptomatisch stabil.</p> <p>Um CFTY720 weltweit zur klinischen Nutzung verfügbar zu machen, untersuchte die Studie CFTY720D2302 die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von CFTY720 1,25 mg und CFTY720 0,5 mg im Vergleich zu Interferon β-1a. Die Studie zeigte einen heilsamen Effekt von CFTY720 bei beiden Dosierungen im Hinblick auf eine Reduzierung der Anzahl der Schübe und der Anzahl neuer Gehirnläsionen im Vergleich zu Interferon β-1a. Patienten, die die 12-monatige Behandlung in der Hauptstudie beendet hatten, konnten in die optionale Extensionsphase eintreten, in der alle Patienten CFTY720 in oraler Form erhielten.</p> <p>Rationale: Die Extensionsstudie bestand aus zwei Phasen: (1) Dosis-verblindete Phase und (2) offene Phase. Während der Dosis-verblindeten Phase wurden doppelblind für beide Dosierungen (Fingolimod 0,5 mg und Fingolimod 1,25 mg) Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit gesammelt. Außerdem wurde die Sicherheit und der Einfluss einer Umstellung von Interferon β-1a auf Fingolimod, auch im Hinblick auf klinische und MRT-Parameter, untersucht.</p>
3	Zielsetzungen	<p>Ziele der Extensionsphase waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit in der Langzeitbehandlung von Patienten mit Fingolimod; • Überprüfung der Sicherheit bei der Umstellung von Patienten von einer Interferon β-1a Behandlung in der Hauptphase zu einer Fingolimod-Behandlung in der Extensionsphase; • Untersuchung des Einflusses der Umstellung von Patienten von einer Interferon β-1a Behandlung in der Hauptphase zu einer Fingolimod-Behandlung in der optionalen Extensionsphase auf die Wirksamkeit gemessen durch klinische und MRT-Parameter
-	Methoden	
4	Studiendesign	<p>Dies war eine Extension zur Studie 2302 (randomisierte, multizentrische, Parallelgruppen-Studie mit einer 12-monatigen doppelblinden, Doppeldummy, aktivkontrollierten Behandlungsphase). Allen Patienten, die die Hauptstudie beendeten, wurde unabhängig der Behandlungszuordnung in der Hauptstudie eine weitergehende Behandlung mit CFTY720 in der optionalen Extensionsstudie angeboten.</p> <p>Die Extensionsstudie bestand aus 2 Behandlungsphasen: (1) Dosis-verblindete Phase und (2) offene Phase. Patienten, die während der Hauptphase CFTY720 erhielten, behielten ihre Dosierung bei, während die Patienten mit der Interferon β-1a-Behandlung im Verhältnis 1:1 in eine der CFTY720 Dosierungen randomisiert wurden. Mit der Implementierung von Amendment 12 der Extensionsphase wurde das Personal von Novartis hinsichtlich der</p>

		Behandlung entblindet. Mit der Implementierung von Amendment 13 erhielten alle Patienten CFTY720 0,5 mg/Tag. Die Extensionsstudie wurde fortgesetzt, bis die Studie CFTY720D2399 zum Einschluss von Patienten verfügbar war.
5	Rahmen	35 Studienzentren in den USA FPFV (Extensionsstudie): 31.07.2007 LPLV (Extensionsstudie): 26.07.2011
6	Studienteilnehmer	<p>Die Population der Extensionsstudie bestand aus allen Patienten, die die Hauptstudie unter Einnahme der Studienmedikamente beendet haben und einverstanden waren, in die Extensionsphase einzutreten.</p> <p>Der Eintritt in die Hauptstudie nur mit RRMS war folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MS-Diagnose nach den 2005 überarbeiteten McDonald-Kriterien • Schubförmig-remittierender Verlauf mit mindestens einem dokumentiertem Schub innerhalb eines Jahres oder zwei dokumentierte Schübe innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung • Expanded Disability Status Scale (EDSS) Wert von 0 bis einschließlich 5,5 • Neurologisch stabil ohne Hinweis auf einen Schub oder Kortikosteroidbehandlung innerhalb 30 Tage vor Randomisierung. <p>b) Ausschlusskriterien wurden für die Hauptphase definiert; für die Extensionsphase wurden keine weiteren Ausschlusskriterien definiert.</p>
7	Variablen	<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. Zusätzlich wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst. Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“
8*	Datenquellen/Messmethoden	<p>Die folgenden Kriterien wurden erfasst:</p> <p>Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsschübe - MRT-Daten - EDSS-Wert - Patientenfragebögen (EQ-5D, PRIMUS Aktivität, PRIMUS Lebensqualität, mFIS). <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erfassung von allen unerwünschten Ereignissen (UEs) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUEs) - Laboruntersuchungen (Hämatologie, Blutchemie, Urinanalyse) - Vitalzeichen

		<ul style="list-style-type: none"> - Lungenfunktionstests - Untersuchungen der Augen und der Haut - EKG
9	Bias	Der explorative Charakter der Zwischengruppen-Analyse sollte berücksichtigt werden. Die kleinere Gruppengröße und die Auswahlverzerrung (d. h. Patienten, die an der Extensionsphase teilnahmen, sind höchstwahrscheinlich diejenigen, die mehr von der Hauptstudie profitierten) können ebenfalls statistische Vergleiche beeinflussen.
10	Studiengröße	1275 Patienten mit RRMS sollten in die Hauptstudie eingeschlossen werden; 1085 Patienten, die die 12-monatige doppelblinde Behandlungsphase unter Einnahme der Studienmedikamente beendeten, wären für die Extensionsphase geeignet. Jedoch wurden 1292 Patienten tatsächlich eingeschlossen, von denen 1030 Patienten in die Extensionsphase eintraten. Eine Fallzahlberechnung fand für die Extensionsphase nicht statt.
11	Quantitative Variablen	Nicht zutreffend. Quantitative Variablen sind nicht dargestellt.
12	Statistische Methoden	<p>a) Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Programmpaket SAS® Version 9.1 für Windows. Inzidenzen von UE wurden nach MedDRA-SOC und Preferred Term 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 wurden 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) Sensitivitätsanalysen wurden bei der jährlichen Schubrate (ARR) durchgeführt.</p>
	Ergebnisse	
13*	Teilnehmer	<p>a) 1030 Patienten nahmen an der Extensionsstudie teil; 1027 (99,7 %) Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Prüfmedikation (ITT bzw. Safety-Population); 772 Patienten (75,2 %) beendeten die Studie wie geplant; 255 Patienten (24,8 %) brachen die Studie vorzeitig ab</p> <p>b) Abbruchgründe waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Widerruf der Einwilligungserklärung: 84 (8,2 %) - Unerwünschte Ereignisse: 69 (6,7 %) - Abnorme Laborwerte: 44 (4,3 %) - Unbefriedigender therapeutischer Effekt: 33 (3,2 %) - Nicht mehr zu den Visiten erschienen: 7 (0,7 %) - Patient benötigt keine Studienmedikation: 6 (0,6 %) - Administrative Probleme: 5 (0,5 %) - Abnorme Testergebnisse: 3 (0,3 %) - Protokollverletzungen: 3 (0,3 %) - Todesfall: 1 (0,1 %)

		c) Flussdiagramm: nicht relevant																																								
14*	Deskriptive Daten	<p>ITT bzw. Safety-Population (1027 Patienten = 100 %):</p> <p>Geschlecht: weiblich: 685 (66,7 %) männlich: 342 (33,3%)</p> <p>Alter (Jahre): MW ± SD: 36,0 (8,48)</p> <p>Altersgruppen: 18 – 30 Jahre: 285 (27,8 %) 31 – 40 Jahre: 394 (38,4 %) 41 – 55 Jahre: 348 (33,9 %) Keine Patienten waren jünger als 18 Jahre oder älter als 55 Jahre.</p> <p>Die Dauer der MS seit dem ersten Symptom betrug im Mittel 7,16 Jahre (SD: 6,10, Spannweite: 0,2 bis 40,2 Jahre). Die Anzahl der Schübe betrug im Mittel 2,2 (SD: 1,65, Spannweite: 1-40) in den 2 Jahren vor Einschluss in die Hauptphase und 1,5 (SD: 0,99, Spannweite: 0-20) in dem Jahr vor Einschluss in die Hauptphase. Der EDSS Wert zur Baseline betrug im Mittel 2,21 (SD: 1,28, Spannweite: 0 bis 5,5).</p>																																								
15*	Ergebnisdaten	<p>Unerwünschte Ereignisse in der Extensionsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der höchste Anteil lag bei Infektionen und Befälle (68 % bis 74 %), gefolgt von Störungen des zentralen Nervensystems (37 % bis 42 %), gastrointestinale Störungen (33 % bis 40 %), Untersuchungen (26 % bis 39 %) und Muskel-Skelett-Erkrankungen und Bindegewebserkrankungen (33 % bis 37 %). - Ein möglicher Dosis-abhängiger Effekt wurde bei denjenigen Patienten beobachtet, die kontinuierlich CFTY720 erhielten (z.B. Störungen des Blut- und lymphatischen Systems, Störungen des Herzens, etc.). Der Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen lagen mindestens 2 % höher in der Gruppe mit 1,25 mg CFTY720 als in der Gruppe mit 0,5 mg CFTY720. <p>Die häufigsten unerwünschten Ereignisse:</p> <p>Gruppe 1: CFTY720 1,25 mg (n = 330) Gruppe 2: CFTY720 0,5 mg (n = 356) Gruppe 3: INF β -1a/CFTY720 1,25 mg (n = 174) Gruppe 4: INF β -1a/CFTY720 0,5 mg (n = 167)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>n (%)</th> <th>Gruppe1</th> <th>Gruppe 2</th> <th>Gruppe 3</th> <th>Gruppe 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nasopharyngitis</td> <td>105 (31,8)</td> <td>112 (31,5)</td> <td>53 (30,5)</td> <td>51 (30,5)</td> </tr> <tr> <td>Lymphopenie</td> <td>71 (21,5)</td> <td>52 (14,6)</td> <td>39 (22,4)</td> <td>26 (15,6)</td> </tr> <tr> <td>Kopfschmerzen</td> <td>51 (15,5)</td> <td>69 (19,4)</td> <td>36 (20,7)</td> <td>38 (22,8)</td> </tr> <tr> <td>Infektionen der oberen Atemwege</td> <td>47 (14,2)</td> <td>38 (10,7)</td> <td>28 (16,1)</td> <td>21 (12,6)</td> </tr> <tr> <td>Abnahme der Lymphozytenzahl</td> <td>46 (13,9)</td> <td>26 (7,3)</td> <td>27 (15,5)</td> <td>16 (9,6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>n (%)</th> <th>Gruppe1</th> <th>Gruppe 2</th> <th>Gruppe 3</th> <th>Gruppe 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	n (%)	Gruppe1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Nasopharyngitis	105 (31,8)	112 (31,5)	53 (30,5)	51 (30,5)	Lymphopenie	71 (21,5)	52 (14,6)	39 (22,4)	26 (15,6)	Kopfschmerzen	51 (15,5)	69 (19,4)	36 (20,7)	38 (22,8)	Infektionen der oberen Atemwege	47 (14,2)	38 (10,7)	28 (16,1)	21 (12,6)	Abnahme der Lymphozytenzahl	46 (13,9)	26 (7,3)	27 (15,5)	16 (9,6)	n (%)	Gruppe1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4					
n (%)	Gruppe1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4																																						
Nasopharyngitis	105 (31,8)	112 (31,5)	53 (30,5)	51 (30,5)																																						
Lymphopenie	71 (21,5)	52 (14,6)	39 (22,4)	26 (15,6)																																						
Kopfschmerzen	51 (15,5)	69 (19,4)	36 (20,7)	38 (22,8)																																						
Infektionen der oberen Atemwege	47 (14,2)	38 (10,7)	28 (16,1)	21 (12,6)																																						
Abnahme der Lymphozytenzahl	46 (13,9)	26 (7,3)	27 (15,5)	16 (9,6)																																						
n (%)	Gruppe1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4																																						

		<p>insgesamt 63 (19,1) 59 (16,6) 42 (24,1) 29 (17,4)</p> <p>Blut und lymphatisches System 16 (4,8) 10 (2,8) 5 (2,9) 4 (2,4)</p> <p>Störungen des Nervensystems 13 (3,9) 10 (2,8) 6 (3,4) 6 (3,6)</p> <p>Infektionen und Befall 10 (3,0) 14 (3,9) 8 (4,6) 6 (3,6)</p> <p>In der Extensionsstudie trat ein Todesfall (Gruppe INF β-1a/CFTY720 0,5 mg) auf.</p>
16	Hauptergebnisse	<p>a) Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierliche CFTY720-Behandlung in der Haupt- und Extensionsphase resultierte im Vergleich zur IFN β-1a/CFTY720-Gruppe in einer signifikant niedrigeren jährlichen Schubrate (Schätzer der jährlichen Schubrate von 0,19 und 0,17 für CFTY720 1,25 mg und CFTY720 0,5 mg gegenüber 0,27 für IFN β-1a/CFTY720; p-Wert (negativ binomial): 0,004 bzw. < 0,001). Der Unterschied beruhte hauptsächlich, aber nicht gänzlich auf dem Unterschied über den Zeitraum von 12 Monaten, in dem die Patienten zunächst mit IFN β-1a bzw. CFTY720 behandelt wurden. • Die MRT-Daten zu Entzündungsaktivität, Krankheitsbehinderung und Änderung des Gehirnvolumens zeigten, dass die Wirksamkeit der 12-monatigen Hauptstudie in der Extensionsstudie anhaltend war. • Die jährliche Schubrate und die MRT-Messwerte zur Erkrankungsaktivität waren während der Extensionsstudie in Patienten reduziert, nachdem sie von einer Behandlung mit IFN β-1a während der Hauptstudie zu einer Behandlung mit CFTY720 wechselten. Diese waren vergleichbar zu den Gruppen mit kontinuierlicher Behandlung mit CFTY720. <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen (UEs) waren konsistent mit denen der bisherigen klinischen Prüfungen mit CFTY720. Die Gesamtzahl der UEs waren in der Gruppe CFTY720 1,25 mg etwas höher als in der Gruppe mit der Behandlung mit CFTY720 0,5 mg. • Der Wechsel von IFN β-1a zu einer Behandlung mit CFTY720 nach 12 Monaten war sicher und zeigte keine neuen unerwarteten UEs oder neue Sicherheitsbedenken. Das Sicherheitsprofil war konsistent mit dem aus den vorherigen Studien mit CFTY720. • Bei der Dosis-Erstgabe kam es bei den Patienten, die von der Behandlung mit IFN β-1a während der Hauptstudie zu CFTY720 während der Extensionsstudie wechselten, zu einem transienten Effekt auf die Herzfrequenz (Bradykardie) und die AV-Überleitung. Die Mehrzahl der kardialen Ereignisse war asymptomatisch, trat während der Dosis-Erstgabe auf und löste sich innerhalb von 24

		<p>Stunden ohne Behandlung auf.</p> <ul style="list-style-type: none"> In Übereinstimmung mit den bisherigen klinischen Erfahrungen traten in allen Behandlungsgruppen asymptotische Erhöhungen von Leberwerten sowie eine minimale Erhöhung des mittleren Blutdrucks (2-3 mmHg) auf. Vier Patienten entwickelten ein Makulaödem; zwei der Fälle wurden durch das DSMB bestätigt. <p>b) keine Angaben</p> <p>c) keine Angaben</p>
17	Weitere Auswertungen	Es wurden keine Analysen von Subgruppen und Wechselwirkungen in der Extension durchgeführt. Sensitivitätsanalysen wurden bei der jährlichen Schubrate durchgeführt.
	Diskussion	
18	Hauptergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit CFTY720 war gut verträglich und die meisten Patienten (75,2 %) beendeten in der Extensionsstudie die Behandlung mit CFTY720. Die Ergebnisse der Extensionsstudie stimmten mit den bisherigen klinischen Erfahrungen überein und ließen keine zusätzlichen Risiken für die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit CFTY720 erkennen. Insgesamt zeigte die Behandlung mit CFTY720 0,5 mg ein günstigeres Sicherheitsprofil im Vergleich mit der Behandlung mit CFTY720 1,25 mg.
19	Einschränkungen	Bei der Extensionsstudie handelte es sich um eine zweiarmige Studie ohne Kontrollgruppe.
20	Interpretation	Diese Studie erweitert das Wissen zum bereits bekannten kurzfristigen Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Fingolimod sowohl in Hinblick auf Effekte nach der 1. Einnahme als auch bei einem Umstieg von anderen MS-Medikamenten auf Fingolimod. Die Extensionsstudie zeigte eine anhaltende Wirksamkeit der Behandlung mit CFTY720 über einen Zeitraum von bis zu 4 Jahren. Die Ergebnisse in einer breiteren, unter Praxisbedingungen behandelten Patientenpopulation sprechen für den Einsatz von Fingolimod bei Patienten mit RRMS.
21	Übertragbarkeit	Die Studienpatienten dieser Extensionsstudie bilden grundsätzlich die Population der Patienten mit RRMS ab. Die Patienten wurden mit Fingolimod in der zugelassenen Dosierung unter Praxisbedingungen behandelt. Die Ergebnisse dieser Studie sind somit prinzipiell uneingeschränkt auf den Versorgungsalltag übertragbar.
	Weitere Informationen	
22	Finanzierung	Sponsor: Novartis

Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2309E1 (STROBE-Statement)

Item	Thema	Studieninformation
1	Titel und Abstract	<p>Titel Extension der 24-monatigen, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, Placebo-kontrollierten Parallelgruppen-Studie mit zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von CFTY720 1,25 mg und 0,5 mg oral einmal täglich gegenüber Placebo bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose</p> <p>Abstract Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch entzündliche (Zerstörung des Myelins) und degenerative (Verlust von Nervenfasern) Eigenschaften gekennzeichnet ist. Sie ist die Hauptursache für nicht traumatische neurologische Behinderungen bei Erwachsenen jüngeren und mittleren Alters und beeinträchtigt die Patienten und deren Familien, Freunde und zuständigen Gesundheitseinrichtungen physisch, psychologisch, sozial und finanziell. Studienziel und Endpunkte: Die Extensionsstudie wurde durchgeführt, um Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Fingolimod in der Langzeitbehandlung von Patienten mit RRMS zu untersuchen. Patienten: Die Extensionsstudie schloss Patienten ein, die die Hauptstudie beendet und die ihre Einwilligung zur Extensionsstudie gegeben hatten. Ergebnisse: Zwischen September 2008 und August 2011 wurden an 92 Studienzentren in den USA 632 Patienten in dieser Extensionsstudie eingeschlossen. Alle Patienten davon erhielten mindestens eine Dosis der Prüfmedikation und wurden analysiert. Die kontinuierliche Einnahme von CFTY720 während der Haupt- und Extensionsstudie zeigte im Vergleich zu Patienten, die 24 Monate mit Placebo behandelt wurden gefolgt von einer Behandlung mit CFTY720, eine anhaltende Wirksamkeit hinsichtlich der jährlichen Schubrate. Die Behandlung mit CFTY720 war gut verträglich und die meisten Patienten (83,7 %) beendeten die Extensionsstudie. Einschränkungen: Studie mit zwei Fingolimod-Behandlungsarmen (0,5 mg und 1,25 mg) ohne Kontrollgruppe. Schlussfolgerungen: Die Behandlung mit CFTY720 über 4 Jahre zeigte eine dauerhafte Wirksamkeit und eine gute Verträglichkeit. Die Ergebnisse dieser Studie stimmten mit den Resultaten der bisherigen klinischen Prüfungen überein und ließen keine zusätzlichen Risiken für die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit CFTY720 erkennen.</p>
-	Einleitung	
2	Hintergrund/Rationale	<p>Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch entzündliche (Zerstörung des Myelins) und degenerative (Verlust von Nervenfasern) Eigenschaften gekennzeichnet ist. Sie ist die Hauptursache für nicht traumatische neurologische Behinderungen bei Erwachsenen jüngeren und mittleren Alters und beeinträchtigt die Patienten und deren Familien, Freunde und zuständigen Gesundheitseinrichtungen physisch, psychologisch, sozial und finanziell.</p>

		<p>Um CFTY720 weltweit zur klinischen Nutzung verfügbar zu machen, untersuchte die Studie CFTY720D2309 die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von CFTY720 1,25 mg und CFTY720 0,5 mg im Vergleich zu Placebo. Die Studie zeigte einen vorteilhaften Effekt von CFTY720 bei beiden Dosierungen im Hinblick auf eine Reduzierung der Anzahl der Schübe und MRT-Marker der Entzündungsaktivität im Vergleich zu Placebo. Patienten, die die 24-monatige Behandlung in der Hauptstudie beendet hatten, konnten in die optionale Extensionsphase eintreten, in der alle Patienten CFTY720 in oraler Form erhielten.</p> <p>Rationale: Die Extensionsstudie bestand aus zwei Phasen: (1) Dosis-verblindete Phase und (2) offene Phase. Während der Dosis-verblindeten Phase wurden doppelblind für beide Dosierungen (Fingolimod 0,5 mg und Fingolimod 1,25 mg) Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit in der Langzeit gesammelt. Diese Informationen brachten über die Hauptstudie hinaus wichtige Erkenntnisse zur Langzeitbehandlung von MS Patienten mit Fingolimod.</p>
3	Zielsetzungen	<p>Die Extension der Hauptstudie CFTY720D2309 wurde zur Bewertung der folgenden Eigenschaften von CFTY720 bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit • Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit
-	Methoden	
4	Studiendesign	<p>Dies ist eine langfristige Extension der 24-monatigen, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, Placebo-kontrollierten Parallelgruppen-Studie mit circa 1080 Patienten mit schubförmig-remittierender MS (Studie CFTY720D2309). Die Extensionsstudie bestand aus 2 Phasen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dosis-verblindete Extensionsphase: Vom Zeitpunkt des Studieneintritts des ersten Patienten in die Extensionsstudie bis zur Entscheidung über die Absetzung der 1,25 mg-Dosierung von CFTY720 und der daraufhin folgenden Dosisumstellung aller Patienten zur unverblindeten Gabe von 0,5 mg CFTY720. 2. Unverblindete Extensionsphase: Nach Beendigung der Dosis-verblindeten Extensionsperiode oder ab dem Zeitpunkt, zu dem Patienten auf die unverblindete Gabe von 0,5 mg CFTY720 umgestellt wurden, bis zur Markteinführung von CFTY720 in den teilnehmenden Ländern oder bis die klinische Entwicklung beendet wurde.
5	Rahmen	<p>92 Studienzentren in den USA 25. September 2008 – 16. August 2011</p>
6	Studienteilnehmer	<p>Die Population der Extensionsstudie bestand aus allen Patienten, die die 24-monatige Hauptstudie beendet haben (mit oder ohne 24 Monate Studienbehandlung). Alle Patienten, die in der Extensionsstudie eingeschlossen wurden, mussten alle Einschlusskriterien erfüllen. Patienten, die die Hauptstudie abgebrochen hatten, konnten an der Extensionsstudie teilnehmen, wenn sie die Einschlusskriterien erfüllten. Bei allen Patienten, die die Studienmedikation permanent oder vorzeitig abgebrochen hatten, wurde die Teilnahmeberechtigung für die Extensionsstudie basierend auf allen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.</p>

		<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MS-Diagnose (diagnostiziert nach den 2005 revidierten McDonald-Kriterien) 2. schubförmig-remittierender Verlauf mit mindestens 1 dokumentierten Schub innerhalb eines Jahres oder 2 dokumentierten Schüben innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung 3. EDSS-Wert ≥ 0 und $\leq 5,5$ 4. Neurologisch stabil ohne Hinweis auf einen Schub oder Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb 30 Tagen vor Randomisierung 5. Schriftliche Zustimmung lag vor Teilnahme an der Extensionsstudie vor 6. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest haben und gleichzeitig zwei effektive Arten der Kontrazeption anwenden <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 49. Vorzeitiger Abbruch der Studienmedikation während der Hauptstudie aufgrund eines der folgenden Gründe: <ul style="list-style-type: none"> - Ein unerwünschtes Ereignis (UE), schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) oder ein abnormer Laborwert (außer Schwangerschaft) - Zustände, die zu einem permanenten Abbruch der Studienmedikation führten (z. B. Makulaödem, erhöhte Leberwerte mehr als fünfmal so hoch wie die obere Normgrenze, Lungenfunktionstests unter 60 % der Werte bei Baseline der Hauptstudie) 50. Chronische Erkrankung des Immunsystems außer MS, die einer immunsuppressiven Behandlung bedarf 51. Malignität aktuell oder in der Vorgeschichte 52. Bekannte Diagnose eines Diabetes mellitus oder ein für Diabetes verdächtiger Blutglukosewert 53. Makulaödem während der Hauptstudie 54. Aktive systemische bakterielle, virale oder fungale Infektion, Diagnose einer AIDS-, Hepatitis B oder C Infektion, positiver HIV-Antikörper-, Hepatitis-B-Oberflächenantigen- oder Hepatitis-C-Antikörpertest 55. Vorherige Behandlung mit Cladribin, Cyclophosphamid oder Mitoxantron 56. Behandlung mit Immunglobulinen und/oder monoklonalen Antikörpern (einschließlich Natalizumab) innerhalb von 6 Monaten vor Einschluss in die Extensionsstudie 57. Jeglicher vom behandelnden Arzt als medizinisch instabil beurteilter Zustand, der die Fähigkeit des Patienten zur Kooperation und Compliance mit dem Studienablauf beeinträchtigen könnte 58. Irgendeine der folgenden kardiovaskulären Beschwerden: <ul style="list-style-type: none"> - Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Einschluss in die Extensionsstudie oder aktuell instabile ischämische Herzerkrankung - Herzversagen (Grad III nach NYHA) oder sonstige schwere
--	--	---

		<p>Herzerkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arrhythmie, die aktuell mit Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Bretylium, Sotalol, Ibutilid, Azimilid, Dofetilid) behandelt werden muss - Aktueller oder früherer AV-Block Grad III - Bestätigtes Sick-Sinus-Syndrom oder sinoarterialer Herzblock - Angina Pectoris infolge von Koronarspasmus oder Raynaud-Syndrom <p>59. Irgendeine der folgenden pulmonalen Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwere Atemwegserkrankung oder pulmonale Fibrose (diagnostiziert während der Hauptstudie) - Tuberkulose in der Vorgeschichte - Abnormer Röntgenthorax oder hochauflösende Computertomographie (HRCT) (an ausgewählten Zentren), die auf Vorliegen einer aktiven pulmonalen Erkrankung in der Hauptstudie hinweisen <p>60. Bekannter Alkoholmissbrauch und chronische Lebererkrankung in der Vorgeschichte</p> <p>61. Teilnahme an irgendeiner klinischen Forschungsstudie mit einer anderen Prüfsubstanz oder Therapie</p> <p>62. Stillende Frauen</p>
7	Variablen	<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>Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“
8*	Datenquellen/Messmethoden	<p>Die folgenden Kriterien wurden erfasst:</p> <p>Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsschübe (ARR, <i>annualized relapse rate</i>) - MRT-Daten - Behinderungsprogression (EDSS-Wert) - Veränderungen der EDSS- und MSFC-Werte - Patientenfragebögen (EQ-5D, PRIMUS Aktivität, PRIMUS Lebensqualität, mFIS) <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erfassung von allen unerwünschten Ereignissen (UEs) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUEs) - Laboruntersuchungen (Hämatologie, Blutchemie, Urinanalyse) - Vitalzeichen - Untersuchungen von Lunge, Augen, Haut - EKG
9	Bias	Der explorative Charakter der Zwischengruppen-Analyse sollte

		berücksichtigt werden. Die kleinere Gruppengröße und die Auswahlverzerrung (d. h. Patienten, die an der Extensionsphase teilnahmen, sind höchstwahrscheinlich diejenigen, die mehr von der Hauptstudie profitierten) können ebenfalls statistische Vergleiche beeinflussen.
10	Studiengröße	Die Anzahl der Patienten in der Extensionsstudie wurde nicht berechnet. Sie war aber abhängig von der Anzahl der Patienten, die in der Hauptstudie eingeschlossen waren, diese beendeten und die für die Teilnahme in der Extensionsstudie in Frage kamen. Insgesamt wurden 1083 Patienten in die Hauptstudie randomisiert.
11	Quantitative Variablen	Nicht zutreffend. Quantitative Variablen sind nicht dargestellt.
12	Statistische Methoden	a) Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Programmpaket SAS® Version 9.1. b) Subgruppen und Interaktionen wurden nicht analysiert. c) Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. d) Die absolute und relative Anzahl von Patienten mit Loss-to-follow-up wurde insgesamt und nach Gründen für die Beendigung der Studie berichtet. e) Es wurden Sensitivitätsanalysen der jährlichen Schubraten mit Imputation für fehlende Daten durchgeführt.
	Ergebnisse	
13*	Teilnehmer	a) 632 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen 632 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Prüfmedikation (Safety-Set) 529 Patienten (83,7 %) beendeten die Studie wie geplant 103 Patienten (16,3 %) brachen die Studie vorzeitig ab b) 632 (58,4 %) der Patienten wurden in die Extensionsstudie eingeschlossen. Die Mehrheit der Patienten in der Extensionsstudie (529 Patienten; 83,7 % der Extensions Safety-Population) durchliefen diese komplett. b) Abbruchgründe waren: <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einwilligung 30 (4,7 %) • UEs 30 (4,7 %) • Nicht mehr zu den Visiten erschienen: 14 (2,2 %) • Abnormale Laborwerte 10 (1,6 %) • Administrative Probleme 8 (1,3 %) • Unbefriedigender therapeutischer Effekt 8 (1,3 %) • Abnorme Testergebnisse 2 (0,3 %) • Protokollverletzungen 1 (0,2 %) c) Flussdiagramm: nicht relevant
14*	Deskriptive Daten	Patienten der ITT-Population, n (%): 632 (100) Geschlecht, n (%): weiblich: 481(76,1) männlich: 151 (23,9) Altersgruppen, n (%): < 18 Jahre: 0

		<p>18-30 Jahre: 75 (11,9) 31-40 Jahre: 214 (33,9) 41-55 Jahre: 342 (54,1) > 55 Jahre: 1 (0,2)</p> <p>Das Durchschnittsalter der Patienten war 40,6 Jahre (SD: 8,3 Jahre, Spannweite: 19 – 57 Jahre) mit einem BMI von durchschnittlich 27,96.</p> <p>Die Erkrankungsdauer der Patienten (Dauer von MS seit Auftreten der ersten Symptome) betrug im Mittel 10,9 Jahre (SD: 8,3 Jahre, Spannweite: 0 – 50 Jahre). Der mittlere EDSS-Wert betrug bei Studienstart 2,36 Punkte (SD: 1,31 Punkte, Spannweite: 0 – 6,5 Punkte).</p> <p>Beteiligte Ethnien der Extensionsstudie: Kaukasier: 563 (89,1) Schwarze: 43 (6,8) Asiaten: 2 (0,3) Native Amerikaner: 2 (0,3) Pazifik-Insulaner: 1 (0,2) Andere: 21 (3,3)</p>																																																																						
15*	Ergebnisdaten	<p>Die häufigsten unerwünschten Ereignisse:</p> <p>Gruppe 1: CFTY720 1,25 mg Gruppe 2: CFTY720 0,5 mg Gruppe 3: Placebo-CFTY720 1,25 mg Gruppe 4: Placebo-CFTY720 0,5 mg</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>n (%)</th> <th>Gruppe1</th> <th>Gruppe 2</th> <th>Gruppe 3</th> <th>Gruppe 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nasopharyngitis</td> <td>39 (19,2)</td> <td>42 (19,4)</td> <td>11 (10,5)</td> <td>10 (9,3)</td> </tr> <tr> <td>Infektionen der oberen Atemwege</td> <td>30 (14,8)</td> <td>25 (11,5)</td> <td>19 (18,1)</td> <td>15 (14,0)</td> </tr> <tr> <td>Sinusitis</td> <td>19 (9,4)</td> <td>16 (7,4)</td> <td>12 (11,4)</td> <td>11 (10,3)</td> </tr> <tr> <td>Husten</td> <td>17 (8,4)</td> <td>19 (8,8)</td> <td>6 (5,7)</td> <td>5 (4,7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>n (%)</th> <th>Gruppe1</th> <th>Gruppe 2</th> <th>Gruppe 3</th> <th>Gruppe 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Insgesamt</td> <td>24 (11,8)</td> <td>24 (11,1)</td> <td>12 (11,4)</td> <td>11 (10,3)</td> </tr> <tr> <td>Rückenschmerzen</td> <td>4 (2,0)</td> <td>2 (0,9)</td> <td>1 (1,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Kopfschmerzen</td> <td>2 (1,0)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0,9)</td> </tr> <tr> <td>MS Schub</td> <td>1 (0,5)</td> <td>4 (1,8)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Synkope</td> <td>0</td> <td>2 (0,9)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Bronchitis</td> <td>0</td> <td>2 (0,9)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Sinusitis</td> <td>0</td> <td>2 (0,9)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Niedrige Lymphozytenzahl</td> <td>2 (1,0)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>In der Extensionsstudie traten keine Todesfälle auf.</p>	n (%)	Gruppe1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Nasopharyngitis	39 (19,2)	42 (19,4)	11 (10,5)	10 (9,3)	Infektionen der oberen Atemwege	30 (14,8)	25 (11,5)	19 (18,1)	15 (14,0)	Sinusitis	19 (9,4)	16 (7,4)	12 (11,4)	11 (10,3)	Husten	17 (8,4)	19 (8,8)	6 (5,7)	5 (4,7)	n (%)	Gruppe1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Insgesamt	24 (11,8)	24 (11,1)	12 (11,4)	11 (10,3)	Rückenschmerzen	4 (2,0)	2 (0,9)	1 (1,0)	0	Kopfschmerzen	2 (1,0)	0	0	1 (0,9)	MS Schub	1 (0,5)	4 (1,8)	0	0	Synkope	0	2 (0,9)	0	0	Bronchitis	0	2 (0,9)	0	0	Sinusitis	0	2 (0,9)	0	0	Niedrige Lymphozytenzahl	2 (1,0)	0	0	0
n (%)	Gruppe1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4																																																																				
Nasopharyngitis	39 (19,2)	42 (19,4)	11 (10,5)	10 (9,3)																																																																				
Infektionen der oberen Atemwege	30 (14,8)	25 (11,5)	19 (18,1)	15 (14,0)																																																																				
Sinusitis	19 (9,4)	16 (7,4)	12 (11,4)	11 (10,3)																																																																				
Husten	17 (8,4)	19 (8,8)	6 (5,7)	5 (4,7)																																																																				
n (%)	Gruppe1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4																																																																				
Insgesamt	24 (11,8)	24 (11,1)	12 (11,4)	11 (10,3)																																																																				
Rückenschmerzen	4 (2,0)	2 (0,9)	1 (1,0)	0																																																																				
Kopfschmerzen	2 (1,0)	0	0	1 (0,9)																																																																				
MS Schub	1 (0,5)	4 (1,8)	0	0																																																																				
Synkope	0	2 (0,9)	0	0																																																																				
Bronchitis	0	2 (0,9)	0	0																																																																				
Sinusitis	0	2 (0,9)	0	0																																																																				
Niedrige Lymphozytenzahl	2 (1,0)	0	0	0																																																																				
16	Hauptergebnisse	<p>a)</p> <p>- Die kontinuierliche Einnahme von CFTY720 während der Haupt- und Extensionsstudie zeigte im Vergleich zu Patienten, die 24 Monate mit Placebo behandelt wurden gefolgt von einer Behandlung mit CFTY720, eine anhaltende Wirksamkeit hinsichtlich der jährlichen Schubrate. Der Einfluss auf die Schubrate blieb trotz der Tatsache, dass die Patienten der Placebo/CFTY720-Gruppe zu einer Behandlung mit CFTY720 wechselten, statistisch signifikant und klinisch bedeutsam.</p> <p>Anteil der beim Studienende Schub-freien Patienten</p>																																																																						

		<p>Kaplan-Meier- Schätzer (Standardfehler)</p> <p>CFTY720 1,25 mg: 63,88 (3,92) CFTY720 0,5 mg: 66,57 (2,91) Placebo/CFTY720: 49,12 (2,94)</p> <p>Vergleich CFTY720 vs. Placebo/CFTY720 p-Wert (Log-rank)</p> <p><0,001 <0,001 NA</p> <p>Der Unterschied beruht hauptsächlich, aber nicht gänzlich auf dem Unterschied über den Zeitraum von 24 Monaten, in dem die Patienten zunächst mit Placebo bzw. CFTY720 behandelt wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es gab in der Haupt- und Extensionsstudie keine signifikante Reduktion der Behinderungsprogression. Beide Dosierungen waren aber begünstigt. - Die MRT-Daten zu Entzündungsaktivität, Krankheitsbehinderung und Änderung des Gehirnvolumens zeigten, dass die Wirksamkeit der 24 monatigen Hauptstudie in der Extensionsstudie anhaltend war. Die MRT-Messwerte zur Erkrankungsaktivität waren während der Extensionsstudie in Patienten reduziert, nachdem sie von einer Behandlung mit Placebo während der Hauptstudie zu einer Behandlung mit CFTY720 wechselten. - Die aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen (UEs) waren konsistent mit denen der bisherigen klinischen Prüfungen mit CFTY720 und es traten keine neuen unerwarteten UEs oder neue Sicherheitsbedenken auf. Die Gesamtzahl der UEs waren in der Gruppe Placebo/CFTY720 etwas höher als in der Gruppe mit der kontinuierlichen Behandlung mit CFTY720. - Bei der Dosis-Erstgabe kam es bei den Patienten, die von der Behandlung mit Placebo während der Hauptstudie zu CFTY720 während der Extensionsstudie wechselten, zu einem transienten Effekt auf die Herzfrequenz und die AV-Überleitung. Die Mehrzahl der kardialen Ereignisse war asymptomatisch, trat während der Dosis-Erstgabe auf und löste sich innerhalb von 24 Stunden ohne Behandlung auf. - In Übereinstimmung mit den bisherigen klinischen Erfahrungen traten in allen Behandlungsgruppen asymptomatische Erhöhungen von Leberwerten sowie eine minimale Erhöhung des mittleren Blutdrucks auf. - Zwei Patienten entwickelten ein Makulaödem. <p>b) keine Angaben</p> <p>c) keine Angaben</p>
17	Weitere Auswertungen	Es wurden keine Analysen von Subgruppen und Wechselwirkungen in der Extension durchgeführt. Sensitivitätsanalysen wurden bei der jährlichen Schubrate durchgeführt.
	Diskussion	
18	Hauptergebnisse	Die Behandlung mit CFTY720 war gut verträglich und die meisten

		Patienten (83,7 %) beendeten in der Extensionsstudie mindestens 42 Monate Behandlung mit CFTY720. Die Ergebnisse der Extensionsstudie stimmten mit den bisherigen klinischen Erfahrungen überein und ließen keine zusätzlichen Risiken für die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit CFTY720 erkennen. Insgesamt zeigte die Behandlung mit CFTY720 0,5 mg ein günstigeres Sicherheitsprofil im Vergleich mit der Behandlung mit CFTY720 1,25 mg.
19	Einschränkungen	Bei der Extensionsstudie handelte es sich um eine zweiarmige Studie ohne Kontrollgruppe.
20	Interpretation	Die Extensionsstudie erweitert das Wissen zum bereits bekannten kurzfristigen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von CFTY720 in Hinblick auf die Langzeitbehandlung mit CFTY720. Die Extensionsstudie zeigte eine anhaltende Wirksamkeit der Behandlung mit CFTY720 über einen Zeitraum von bis zu 4 Jahren. Die Extensionsstudie lässt keine zusätzlichen Risiken für die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit CFTY720 erkennen.
21	Übertragbarkeit	Die Studienpatienten dieser Extensionsstudie bilden grundsätzlich die Population der Patienten mit RRMS ab. Die Patienten wurden mit Fingolimod in der zugelassenen Dosierung unter Praxisbedingungen behandelt. Die Ergebnisse der Extensionsstudie sind somit prinzipiell uneingeschränkt auf den Versorgungsalltag übertragbar.
	Weitere Informationen	
22	Finanzierung	Sponsor: Novartis

Tabelle 4-100 (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 (95) 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 (≥ 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

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720DDE17 – 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 (CFTY720DDE17 – 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 zeigt, dass Fingolimod in der Anwendung bei Patienten mit RRMS ein geringes Risiko für kardiale Ereignisse aufweist. In die Zwischenauswertung waren 1.573 Patienten eingegangen.</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> <p><u>Sekundäre Ziele:</u> - Bestimmen der Inzidenz von Patienten mit anderen Anomalien im EKG</p>

Item	Thema	Studieninformation
		<p>(wie QT-Zeit-Verlängerung, AV-Block ersten Grades) nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod 0,5 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 - männliche und weibliche Patienten mit schubförmig-remittierender MS, die mindestens 18 Jahre alt sind - 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) - Patienten, die zuvor mit Eskalationstherapien behandelt wurden. Das schließt auch Patienten ein, die zuvor mit Fingolimod behandelt wurden, unabhängig davon, ob dies in der START-Studie geschehen ist. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bekanntes Immunschwächesyndrom - 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,

Item	Thema	Studieninformation
		<p>Tuberkulose)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 - Patienten mit QT-Zeit-Verlängerung (QTc > 470 msec bei Frauen oder > 450 msec bei Männern). - Patienten mit folgenden Befunden in der Anamnese: Symptomatische Bradykardien oder wiederkehrende Synkopen, ischämische Herzerkrankungen (inkl. Angina pectoris), zerebrovaskuläre Erkrankungen, Myokardinfarkte, Hypokaliämie, kongestive Herzerkrankung, Herzstillstand, unkontrollierte Hypertension, schwere Schlafapnoe. <p>Bekannte Hypersensitivität gegenüber der aktiven Substanz oder einem anderen Bestandteil der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 3800 - 7000 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 CFTY720D2309 und CFTY720D2316.</p>
11	Quantitative Variablen	<p>Es wurden keine quantitativen Variablen erhoben.</p>
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>

Item	Thema	Studieninformation
		<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 1573 Patienten in die Studie eingeschlossen worden. Alle 1573 Patienten wurden in die Zwischenauswertung eingeschlossen.</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) 70% der Patienten (n=1108) waren weiblich, 30% (n=465) waren männlich. Das Durchschnittsalter der Patienten war 39,2 Jahre (Range 18 – 73 Jahre). Der mittlere EDSS-Score war bei Studienstart $2,8 \pm 1,6$ 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 1558 Patienten, die in diese Zwischenauswertung eingingen, erfasst (Anzahl Patienten mit 6-Stunden-Holter-EKG). Alle anderen Endpunkte wurden für alle 1573 Patienten erhoben.</p>
15*	Ergebnisdaten	<p>18 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab.</p> <p><u>Inzidenz von Bradykardie:</u> Herzfrequenz < 45 bpm (nicht über die ersten 6 Stunden hinaus) 7 (0.45%) Herzfrequenz < 45 bpm (über die ersten 6 Stunden hinaus) 3 (0,19%) Herzfrequenz < 40 bpm (nicht über die ersten 6 Stunden hinaus) 1 (0.06%) Herzfrequenz < 40 bpm (über die ersten 6 Stunden hinaus) 1 (0.06%)</p> <p><u>Inzidenz von AV-Blöcken Grad I:</u> AV-Block Grad 1 an V2 81 (5,72%) AV-Block Grad 1 an V1 32 (2.26%) AV-Block Grad 1 an V3 37 (2,61%)</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	Weitere Auswertungen z.B. von Subgruppen oder Sensitivitätsanalysen

Item	Thema	Studieninformation
		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.
19	Einschränkungen	Die vorliegende Auswertung ist eine Interimsanalyse basierend auf 1573 Patienten.
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.

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720DDE02 – 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) (CFTY720DDE02 – 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	<p>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.</p>
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.

Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2399E1 (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. Dyspnoe, 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> <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</p>

Item	Thema	Studieninformation
		<p>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, Augentoxizität (z. B. Makularödem), Lebertoxizität, Infektionen, pulmonare Toxizität (z. B. Dyspnöe, Asthma), Malignitäten (inkl. Lymphome), atypische</p>

Item	Thema	Studieninformation
		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 einer 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>
9	Bias	Daten zu möglichen Störgrößen (demographische und andere Patientenmerkmale bei Studienbeginn, Vor- und Begleitmedikationen etc.) wurden routinemäßig erhoben. Mögliche Störgrößen wurden bei der

Item	Thema	Studieninformation
		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> <p>Alter (Jahre), Mittelwert ± SD: 44,8 (8,16)</p>

Item	Thema	Studieninformation
		<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	
18	Hauptergebnisse	Die Ergebnisse dieser Studie stimmten mit den bisherigen klinischen Erfahrungen überein und lassen keine zusätzlichen Risiken für die Sicherheit

Item	Thema	Studieninformation
		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

Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2325 (STROBE-Statement)

Item	Thema	Studieninformation
1	Titel und Abstract	<p>a) Viermonatige, offene, multizentrische Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod 0,5 mg bei Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose.</p> <p>b.) In dieser viermonatigen Studie in Lateinamerika und Asien wurden Sicherheits- und Verträglichkeitsparameter von Fingolimod 0,5 mg bei 162 Patienten mit schubförmig remittierender multiplen Sklerose (MS) erhoben.</p> <p>Es wurden keine unerwarteten Signalparameter beobachtet. Infektionen und Infestationen waren die häufigsten berichteten Unerwünschten Ereignisse (UE). 4 Infestationen wurden als schwerwiegende Ereignisse (SUE) gemeldet, führten aber zu keinem Absetzen von Fingolimod. Kardiale Erkrankungen kamen in weniger als 5 % der Patienten vor. Veränderungen der Herzfrequenz innerhalb des 6-Stunden-Überwachungszeitraums nach erster Fingolimod-Gabe waren wie erwartet.</p> <p>Es kam zu keinen Fällen nach Hy's Law. Makulaödeme wurden nicht gemeldet.</p> <p>Zusammenfassend bestätigte diese Studie die Ergebnisse von Phase 2 und Phase 3 Studien in Bezug auf kurzzeitige Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten von Fingolimod 0,5 mg in einem größeren Patientenumfeld mit Patienten mit hauptsächlich asiatischer und lateinamerikanischer Herkunft.</p>
-	Einleitung	
2	Hintergrund/Rationale	<p>Basierend auf den Ergebnissen des klinischen Entwicklungsprogramms für Fingolimod bei MS wurden folgende Bereiche als Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse identifiziert: Bradyarrhythmien bei Behandlungsbeginn, Blutdruckerhöhung, Leber-Transaminasen-Erhöhung, Makulaödem und Infektionen. Zusätzlich wurden potentielle Risiken wie zum Beispiel Malignitäten, basierend auf dem klinischen Entwicklungsprogramm und Erfahrungen aus dem Post-Marketing nachverfolgt. Die Untersuchung dieser spezifischen Ereignisse wurde zusammen mit anderen Standarduntersuchungen zur Sicherheit und Verträglichkeit (z.B. unerwünschte Ereignisse, klinische Laboruntersuchungen, Vitalzeichen und EKG) in einer breiteren Patientenpopulation geplant.</p> <p>Das Ziel dieser Studie war die Bereitstellung zusätzlicher Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten in einer größeren klinischen MS-Patientengruppe, die mehr Ähnlichkeit mit der klinischen Population hat, die nach Markteinführung in den Ländern, die an der Studie teilnahmen, behandelt werden soll.</p>
3	Zielsetzungen	<p>Das Ziel dieser Studie war es, zusätzliche Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten in einer größeren klinischen MS-Patientenpopulation zu erhalten, die mehr Ähnlichkeit mit der klinischen Population von mit Fingolimod behandelten Patienten nach Markteinführung in den Ziel-Regionen hat</p> <p>Primäre Ziele Beurteilung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Fingolimod 0,5 mg bei Patienten mit schubförmig remittierender MS.</p> <p>Sekundäre Ziele - Beurteilung des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen (Bradyarrhythmien und Blutdruckerhöhung) nach</p>

		Behandlungsbeginn mit Fingolimod 0,5 mg. - Beurteilung der Inzidenz von Leber-Transaminasen-Erhöhungen, Makulaödemen und Infektionen nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod 0,5 mg.
-	Methoden	
4	Studiendesign	4-monatige, offene, multizentrische, einarmige, prospektive Phase 3b-Studie. Screeningphase: 1-2 Wochen Behandlungsphase: 16 Wochen Nach Beendigung der Studie war ein Übertritt in eine Extensionsstudie möglich. Alle anderen Patienten hatten 12 Wochen nach letzter Medikationseinnahme einen Follow-up-Besuch.
5	Rahmen	Phase 3b-Studie Zentren in Lateinamerika und Asien. FPFV: 27.02.2012 LPLV: 16.04.2014
6	Studienteilnehmer	a) <u>Einschlusskriterien:</u> 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 <u>Ausschlusskriterien:</u> - Patienten mit einer Manifestation von MS außer RRMS, aktive Infektion, Makulaödem, unkontrollierter Diabetes (Hämoglobin A1c [HbA1c] > 7%), Immunsuppression (entweder Medikations- oder krankheitsbedingte) - Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen im Vormonat - Behandlung mit Immunsuppressiva oder monoklonalen Antikörpern in den letzten 3 Monaten - vorangegangene Behandlung mit Fingolimod - klinisch signifikante Herz-, Lungen- oder Lebererkrankungen oder immunologische Laboranomalien. b) Alle Patienten erhielten 0,5 mg Fingolimod pro Tag.
7	Variablen	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. Zusätzlich wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst. Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden: • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“ (Bradyarrhythmien bei Behandlungsbeginn, Blutdruckerhöhung) Inzidenz von UE in der SOC „hepatobiliary disorders“ (Leber-Transaminasen-Erhöhung) • Inzidenz von Makulaödemen
8*	Datenquellen/Messmethoden	Sicherheitsbewertungen bestanden aus der Erhebung aller UEs, schwerwiegender von unerwünschten Ereignissen (SUE), mit ihrem Schweregrad und der Beziehung zur Prüfmedikation und von Schwangerschaften. Dazu gehörten körperliche / neurologische

		<p>Untersuchungen, regelmäßige Bewertungen der Vitalfunktionen, Elektrokardiogramm (EKG), Augenuntersuchungen / optische Kohärenztomographie (OCT) und Laborauswertungen (Hämatologie, klinische Chemie und Serologie).</p> <p>Die Auswirkungen von Fingolimod auf die Herzfrequenz und die Überleitung waren auf Basis des Wirkmechanismus und den bisherigen klinischen Daten erwartet und bekannt. Obwohl klinisch symptomatische kardiale Ereignisse oder klinisch relevante EKG-Veränderungen nur in geringem Ausmaß im klinischen Entwicklungsprogramm berichtet wurden, wurden EKGs als Sicherheitsbewertung in dieser Studie aufgenommen und waren im Einklang mit der üblichen Überwachung für Fingolimod. Ophthalmologische Untersuchungen wurden für die Erfassung von Makulaödemen durchgeführt. Makulaödeme sind UEs von besonderem Interesse bei Patienten mit Fingolimod wegen der höheren Inzidenz bei behandelten Patienten im Vergleich zu aktiven und Placebo-behandelten Kontrollgruppen.</p> <p>Die Prüfung der Leberfunktion wurde periodisch durchgeführt, um die bekannte Inzidenz hepatischer erhöhter Transaminasen zu beurteilen.</p> <p>MS Rückfall-Aktivität und EDSS wurden erhoben, um die Patientenpopulation zu charakterisieren.</p>
9	Bias	
10	Studiengröße	<p>Es wurde keine formale Berechnung der Stichprobengröße durchgeführt.</p> <p>Aufgrund der niedrigen Einschussrate der Studie wurde der Stichprobenumfang neu berechnet, um die aktuelle Patientenzahl von 162 zur geplanten Zahl von 300 widerzuspiegeln. Die Konfidenzintervalle zu den Inzidenzraten wurden wie folgt neu berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unter der Annahme von 3% AV-Blöcken jeglichen Grades in der Gesamtpopulation erlaubt eine Stichprobe von 162 Patienten die Schätzung einer Gesamtrate von AV-Blocks von 3% bei einem 95%igen Konfidenzintervall von (0,4 %; 5,6 %) - Eine Stichprobe von 162 Patienten liefert eine Schätzung für eine Gesamtinzidenz jeglicher Überleitungsstörungen von 9% bei einem 95 %-Konfidenzintervall von (4,6 %, 13, 4 %) in der Gesamtpopulation. - In Bezug auf Leberfunktionsstörungen wie z.B. ALT-Erhöhung erkennt die Stichprobe von 150 Patienten, die Studie abgeschlossen haben, die erwartete Inzidenz von 8,5 % (4,0 %, 13,0 %) in einer ALT-Erhöhung mit einem 95 %-Konfidenzintervall.
11	Quantitative Variablen	
12	Statistische Methoden	<p>a) Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Programmpaket SAS Version 9.2.</p> <p>b) Subgruppenanalyse für die Argumente Geschlecht, Alter, Ethnie und vorangegangene MS-Therapie</p> <p>c) Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>d) In der Studie gab es keine Patienten mit Loss-to-follow-up.</p> <p>e) Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p>
	Ergebnisse	
13*	Teilnehmer	<p>a) Von 242 gescreenten Patienten wurden 162 eingeschlossen. Insgesamt 151 Patienten beendeten die Studie wie geplant, 11 Patienten brachen vorzeitig ab.</p> <p>b) <u>Gründe für Screening Failures</u> waren wenn mindestens ein Ausschlusskriterium erfüllt war. Die meisten Ausschlüsse erfolgten</p>

		<p>aufgrund, abnormaler Laborwerte oder eines negativen Varicella Zoster Virus Tests.</p> <p><u>Gründe für Studienabbruch waren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - abnorme Laborwerte (2,5%) - abnormale Testresultate (0,6%) - Unerwünschte Ereignisse(1,2%) - Protokollabweichungen (0,6%) - Widerruf der Einwilligung (1,2%) - keine weitere Medikation nötig (0,6%) <p>c) nicht zutreffend</p>
14*	Deskriptive Daten	<p>a) Alter: 19-63 Jahre, mittleres Alter 37,3 Jahre (SD: 9,67);</p> <p>Altersgruppen: 18-30 (29 %) 31-40 (37 %) 41-55 (29 %) 56-65 (4,9 %)</p> <p>Geschlecht: Männlich 48 (29,6 %) Weiblich 114 (70,4 %)</p> <p>Ethnie: Lateinamerikanisch 133 (82,1 %) chinesisch 3 (1,9 %) Indischer Subkontinent 4 (2.5) Gemischt 5 (3,1 %) Andere 17 (10, 5)</p> <p>Das durchschnittliche Gewicht lag bei 68 kg mit einem durchschnittlichen BMI von 25. Die durchschnittliche Größe betrug 164,7cm. 1,2 % der Patienten waren Diabetiker.</p> <p>Die mittlere MS-Dauer seit Diagnose betrug 5,66 Jahre, seit dem ersten Symptom 7,92 Jahre. Die mittlere Anzahl der Schübe betrug 1,2, bei im Mittel 1,4 Schüben in den 12-24 Monaten vor Screening.</p>
15*	Ergebnisdaten	<p>Die Ergebnisse stehen im Einklang mit Berichten aus klinischen Studien und Post-Marketing-Berichten und es entstanden keine neuen Sicherheitssignale aus dieser Studie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Anteil der Patienten, die diese Studie beendeten, war mit 93,2 % bei 6,8 % Patienten, die abgebrochen haben, relativ hoch und vergleichbar mit einer anderen größeren, offenen Studie (CFTY720D2316). - UEs (61,7 %), SUE (7,4 %), und Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (2,5 %) aus dieser Studie stimmen mit den Daten von Studien mit ähnlicher Behandlungsdauer mit Fingolimod 0,5 mg überein. - Bei der Mehrheit der behandelten Patienten (61,7 %) trat mindestens 1 UE im Laufe der Studie auf. - Die am häufigsten betroffenen Grund SOCs waren Infektionen und Infestationen (27,2 %), Erkrankung des Nervensystems (24,1 %) und gastrointestinale Störungen (14,2 %). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (13,6 %), Lymphopenie (10,5 %), und Müdigkeit (6,2 %). - Es gab keine Todesfälle. SUE wurden bei 7,4% der Patienten berichtet und 1 Patient brach die Studienmedikation aufgrund eines SUE (Leukopenie) ab. - Eine gleiche Anzahl von Patienten brach die Studienmedikation aufgrund von Nebenwirkungen (Leukopenie und Erythema nodosum), aber auch aufgrund abnormen Laborwerte (Blut Bilirubin erhöht und GGT erhöht) (2,5 % [n = 2] für beide) ab. Keine

		<p>unerwünschten Ereignisse wie Herzerkrankungen oder Infektionen und Infestationen führten zum Absetzen der Studienmedikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die meisten unerwünschten Ereignisse wurden als leicht (34,0 %) oder moderat (22,8 %) eingestuft. Ein kleiner Anteil der UEs (8 Patienten, 4,9 %) der UE wurden über alle SOCs als schwer kategorisiert. - Bradykardie (3,1 %) und Kopfschmerzen (2,5 %) waren die häufigsten unerwünschten berichteten Ereignisse am Tag 1 nach der ersten Dosis. Es wurden keine schweren Nebenwirkungen während der ersten 24 Stunden und am Tag 2 nach der Verabreichung berichtet. - Hypertension wurde in 2,5 % der Patienten (4 Patienten), und wenn der breitere Hypertonie SMQ verwendet wurde, in 3,1 % der Patienten (5 Patienten) berichtet. Eines der 5 Hypertonie Ereignisse wurde als SUE berichtet. Keiner der Patienten brach die Behandlung aufgrund von Bluthochdruck ab. - Makulaödeme wurden nicht berichtet. - Wie erwartet, waren Lymphopenie und erhöhte ALT-Werte waren die häufigsten berichteten auffälligen Laborwerte. Ein SUE von Leukopenie wurde berichtet und führte zum Absetzen der Studienmedikation. Es gab keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zu Leber Ereignissen und keine Fälle von möglicherweise durch die Studienmedikation verursachter Leberzellschädigung die (keine Fälle von Hy's Law). - Die Pharmakodynamik von Fingolimod während der ersten Gabe war entsprechend der Vorergebnisse. Ein Abfall der Herzfrequenz von durchschnittlich -7,55 bis -7.87 bpm nach 4 bzw. 5 Stunden zum Baseline-Wert konnte mit fortlaufender Gabe wieder auf den Ausgangswert zurückgeführt werden. Während der 6 Stunden nach Gabe wurden 19 Patienten (11,7 %) mit einer Herzfrequenz von <55 bpm beobachtet werden, allerdings keiner unter <45 bpm. Bei kontinuierlicher Gabe kam es bei keinem Patienten zu Pulsraten von <= 50 oder >=120 bpm. Die meisten Patienten (90,1 %) wurden nach 6 Stunden entlassen und keiner berichtete Symptome einer Bradykardie oder benötigte eine Behandlung für symptomatische Bradykardie. - EKG-Abnormitäten wurden bei 8 bis 15 % der Patienten innerhalb der Studie berichtet. Überleitungsabnormitäten waren dabei die die häufigsten Vorkommnisse (3-7 %). AV-Block ersten Grades innerhalb der Studie wurde bei 4,3 % der Patienten festgestellt. Kein Patient zeigte EKG-Abnormitäten im 6-Stunden-Überwachungszeitraum nach Erstdosierung (d.h. kein neues Vorkommen von AV-Block zweiten Grades oder höher und kein QTc-Erhöhung von >= 500 ms)
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	
18	Hauptergebnisse	<p>Die Kurzzeit-Sicherheitsergebnisse dieser Studie an Patienten aus Lateinamerika und Asien sind konsistent mit anderen Fingolimod-Studien bei MS-Patienten.</p> <p>Die höchste Inzidenz von UEs wurde unter der Organklasse (SOC) Infektion und Infestation berichtet. Insgesamt wurden 4 Infektionen als schwere unerwünschte Ereignisse berichtet, allerdings führte keine zum Absetzen der Studienmedikation. Kardiale Erkrankungen</p>

		<p>traten bei weniger als 5 % der Patienten auf, es traten keine neuen kardialen Sicherheitsvorwarnzeichen in der Studie auf. Die Veränderungen der Herzfrequenz im 6-Stunden-Monitoring nach Verabreichung waren erwartungsgemäß.</p> <p>Es gab keine SUEs in Bezug auf Leber-Transaminasen-Erhöhung oder auf hepatobiliäre Erkrankungen sowie keine Fälle von hepatozellulären Verletzungen, die möglicherweise durch die Studienmedikation verursacht wurden (keine Fälle von Hy's Law). Makulaödeme wurden nicht berichtet.</p> <p>Zusammenfassend bestätigte die Studie vorhergehende Ergebnisse aus Phase 2 und 3 Studien in Bezug auf die Kurzzeit-Sicherheit- und -verträglichkeit von Fingolimod 0,5 mg in einer größeren Patientengruppe, die vor allem aus Patienten mit latino-spanischer und asiatischer Herkunft bestand.</p>
19	Einschränkungen	<p>Folgende Einschränkungen sind zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • einarmige Studie ohne Kontrollgruppe • geringe Patientenzahl • Patienten aus Lateinamerika und Asien • Relativ kurze Behandlungsdauer verglichen mit den bisherigen Phase 3-Studien
20	Interpretation	Die Ergebnisse bestätigen die bisherigen Ergebnisse der Phase 2 und Phase 3 Studien in Hinblick auf Kurzzeit-Sicherheit und Verträglichkeit und sprechen für den Einsatz von Fingolimod in einer breiteren Patientenpopulation einschließlich Patienten aus Lateinamerika und Asien.
21	Übertragbarkeit	Die Studienpatienten dieser offenen Phase 3 Studie bilden die Population der Patienten mit RRMS ab. Die Patienten wurden mit Fingolimod in der zugelassenen Dosierung unter Praxisbedingungen behandelt. Die Ergebnisse der Studie 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 auf Basis nicht kontrollierter Studien von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Auf eine detaillierte Darstellung der Verzerrungsaspekte wird daher verzichtet.

Tabelle 4-105 (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 (23)	CFTY720D2302

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 Gruppenzuteilung 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 Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

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- β -1a i.m. 30 μ g 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 neurologischen 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: 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 unabhängig beurteilende Arzt waren bezüglich der Behandlung 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 Endpunktes „Krankheitsschübe“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Behinderungsprogression (EDSS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben 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 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 Endpunktes „Behinderungsprogression“ 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 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 Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig bewertet.

Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FREEDOMS

Studie: FREEDOMS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inklusive Studienprotokoll (22)	CFTY720D2301

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 FREEDOMS-Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz, die Gruppenteilung erfolgte verdeckt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Alle Patienten waren verblindet und bekamen entweder einmal täglich 0,5 mg Fingolimod, einmal täglich 1,25 mg Fingolimod oder einmal täglich Placebo.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben 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.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, Patienten und Behandler verblindet waren, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanten Endpunkte auszugehen ist und keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden verzerrenden Punkte vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: (Bestätigte) MS-Schübe****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben 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 wurde 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 CRF dokumentiert. Sowohl die Patienten als auch der behandelnde und unabhängig 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 Endpunktes „(bestätigte) MS-Schübe“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Behinderungsprogression

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 nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

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 Endpunktes „Behinderungsprogression“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde bei jeder Visite durch nicht-direktive Befragung der Patienten erfasst. Auf Wunsch des Patienten fand eine Aufnahme von unerwünschten Ereignissen auch zwischen den Visiten (z.B. im Rahmen der Durchführung von Labortests) statt. 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 Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig bewertet.

Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FREEDOMS II

Studie: FREEDOMS II

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inklusive Studienprotokoll (79)	CFTY720D2309

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 FREEDOMS II-Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz, die Gruppenteilung erfolgte verdeckt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten waren verblindet und bekamen entweder einmal täglich 0,5 mg Fingolimod, einmal täglich 1,25 mg Fingolimod oder einmal täglich Placebo. In Folge von Amendment 11 fand ein Therapiewechsel bei Patienten des Behandlungsarms 1,25 mg Fingolimod statt. Diese wurden mit 0,5 mg Fingolimod weiterbehandelt. Zur Gewährleistung der Verblindung wurden alle Patienten aufgefordert, neue Medikation im Zentrum abzuholen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben 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.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In Folge von Amendment 12 weisen einige Patienten der Placebogruppe eine Behandlungsdauer auf, die kürzer als 24 Monate ist. Diese Patienten wurden in die Extensionsstudie aufgenommen und dort auf die Behandlung mit 0,5 mg Fingolimod umgestellt. Es wird angenommen, dass dies zwischen 50 und 100 Patienten betrifft, daher kann davon ausgegangen werden, dass dies keinen bzw. nur geringen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

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 von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanten Endpunkte auszugehen ist, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Es wird angenommen, dass die Auswirkungen von Amendment 12 keinen bzw. nur geringen Einfluss auf die Ergebnisse haben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: (Bestätigte) MS-Schübe****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. Dieser zog den unabhängigen beurteilenden Arzt, der nicht in die Behandlung des Patienten involviert war, heran, welche die neurologische Prüfung (Bestimmung des EDSS-Wertes) durchführte. Basierend darauf entschied der behandelnde Arzt die Einstufung des Schubs als bestätigt. Alle Schübe wurden im CRF dokumentiert. Sowohl die Patienten als auch der behandelnde und unabhängig 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 Endpunktes „(bestätigte) MS-Schübe“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Behinderungsprogression

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 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 Endpunktes „Behinderungsprogression“ 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. Auf Wunsch des Patienten fand eine Aufnahme von unerwünschten Ereignissen auch zwischen den Visiten (z.B. im Rahmen der Durchführung von Labortests) statt. 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 Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig bewertet.

Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CONFIRM

Studie: CONFIRM

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med 2012; 367:1087-97 (81, 132)	CONFIRM

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 CONFIRM-Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit Glatirameractat-Referenzarm 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 Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten erhielten entweder zweimal täglich 240 mg BG-12, dreimal täglich 240 mg BG-12, einmal täglich 20 mg Glatirameracetat s.c. oder einmal täglich Placebo (oral). Patienten in der BG-12 bzw. Placebogruppe waren verblindet, Patienten in der Glatirameracetat-Gruppe wurden open-label behandelt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen waren für die Behandlung der BG-12- und Placebogruppe verblindet. Für die Glatirameracetat-Gruppe waren nur der beurteilende Neurologe, Techniker am MRT-Zentrum und Mitglieder des Komitees zur unabhängigen neurologischen Bewertung verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten mit zwei durch das Komitee zur unabhängigen neurologischen Bewertung bestätigten Schüben während der Studie, die mindestens 48 Wochen auf Studienmedikation waren, und Patienten, bei denen eine protokolldefinierte (12 Woche bestätigte) Behinderungsprogression auftrat, wurden folgende Optionen angeboten:

- Fortführen der Studienmedikation
- Abbruch der Behandlung mit Studienmedikation und Beginn einer Behandlung mit einer zugelassenen, alternativen MS-Therapie (open-label) in Einklang mit lokal gültigen Guidelines; Verbleib in der Studie unter Berücksichtigung einer modifizierten Follow-up Erhebung
- Abbruch der Behandlung mit Studienmedikation aber ohnn Beginn einer Behandlung mit einer zugelassenen, alternativen MS-Therapie; Verbleib in der Studie unter Berücksichtigung einer modifizierten Follow-up Erhebung

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

Begründung für die Einstufung:

Obwohl die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, die Behandler nicht verblindet waren und von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanten Endpunkte auszugehen ist, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch bewertet, da die Patienten nicht vollständig verblindet waren (Glatirameracetat wurde unverblindet eingesetzt).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: (Bestätigte) MS-Schübe****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren angehalten innerhalb von 48 Stunden ihre behandelnde Pflegekraft oder den Neurologen zu kontaktieren, wenn neurologische Symptome auftraten. Basierend auf der telefonischen Befragung wurde entschieden, ob eine außerplanmäßige Visite zur Bewertung des Krankheitsschubes notwendig ist. In diesem Fall wurde innerhalb von 72 Stunden eine Beurteilung durch den behandelnden Neurologen durchgeführt. Zusätzlich fand innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten erster Symptome eine Bewertung durch den beurteilenden Neurologen, der nicht in die

Behandlung des Patienten involviert war, statt, welche die neurologische Prüfung (Bewertung des Schubes und Bestimmung des EDSS-Wertes) enthielt. Wurde der Schub durch den beurteilenden Neurologen bestätigt, wurden alle Informationen an das Komitee zur unabhängigen neurologischen Bewertung geschickt, welche die Einstufung des Schubs als bestätigt vornahm. Da die Erstbeurteilung des Schubes durch den unverblindeten behandelnden Neurologen erfolgte, kann nicht von einer verblindeten Erhebung des Endpunktes ausgegangen werden.

Patienten in der BG-12 bzw. Placebogruppe waren verblindet, Patienten in der Glatirameracetat-Gruppe wurden mit open-label Medikation behandelt. Alle in die Studie involvierten Personen waren für die Behandlung der BG-12 und Placebogruppen verblindet. Für die Glatirameracetat-Gruppe waren nur der beurteilende Neurologe, Techniker am MRT-Zentrum und Mitglieder des Komitees zur unabhängigen neurologischen Bewertung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Krankheitsschübe, die auftraten, nachdem der Patient eine alternative MS-Therapie erhielt, werden aus der Analyse ausgeschlossen und es erfolgt eine Zensierung der Daten zum Zeitpunkt des Wechsels der Therapie.

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

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 hoch bewertet. Da zwar die Endpunkterheber verblindet waren und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, aber durch die Zensierung der Therapiewechsler nicht davon ausgegangen werden kann, dass das ITT-Prinzip erfüllt ist, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Krankheitsschübe“ als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Behinderungsprogression**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 (über 12 Wochen), wenn der Baseline-Wert ≥ 1 betrug, bzw. als ein Anstieg um 1,5 Punkt zur Baseline (über 12 Wochen), wenn der Baseline-Wert 0 betrug. Die Einschätzung des EDSS wurde vom behandelnden Pflegepersonal vorgenommen, welches den behandelnden Neurologen darüber informierte.

Patienten in der BG-12 bzw. Placebogruppe waren verblindet, Patienten in der Glatirameracetat-Gruppe wurden mit open-label Medikation behandelt. Alle in die Studie involvierten Personen waren für die Behandlung der BG-12 und Placebogruppen verblindet. Für die Glatirameracetat-Gruppe waren nur der beurteilende Neurologe, Techniker am MRT-Zentrum und Mitglieder des Komitees zur unabhängigen neurologischen Bewertung 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 Endpunktes 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 hoch bewertet. Da die Endpunkterheber nicht vollständig verblindet waren, obwohl 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 Endpunktes „Behinderungsprogression“ als hoch 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 den behandelnden Neurologen erfasst.

Patienten in der BG-12 bzw. Placebogruppe waren verblindet, Patienten in der Glatirameracetat-Gruppe wurden mit open-label Medikation behandelt. Alle in die Studie involvierten Personen waren für die Behandlung der BG-12 und Placebogruppen verblindet. Für die Glatirameracetat-Gruppe waren nur der beurteilende Neurologe, Techniker am MRT-Zentrum und Mitglieder des Komitees zur unabhängigen neurologischen Bewertung 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 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 hoch bewertet. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet waren, aber das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ wird insgesamt als hoch bewertet.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
